

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

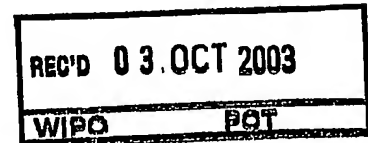
Rec'd PCT/PTO 28 JAN 2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2002年 7月31日

出願番号
Application Number: 特願2002-224111
[ST. 10/C]: [JP2002-224111]



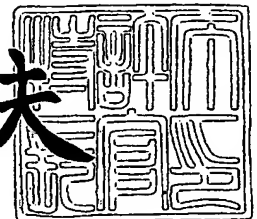
出願人
Applicant(s): メルシャン株式会社
エーザイ株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 9月 8日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 102EZ005

【提出日】 平成14年 7月31日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 38/00

【発明者】

 【住所又は居所】 茨城県土浦市桜ヶ丘町 3 9 - 1 3

 【氏名】 小竹 良彦

【発明者】

 【住所又は居所】 茨城県つくば市二の宮 4 - 5 - 7 4

 【氏名】 水井 佳治

【発明者】

 【住所又は居所】 茨城県つくば市松代 1 - 1 4 - 1 0 クレスト松代 B 2
0 2 号

 【氏名】 新島 淳

【発明者】

 【住所又は居所】 茨城県つくば市松代 5 - 2 - 3 5

 【氏名】 永井 光雄

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県茅ヶ崎市松林 2 - 1 5 - 7

 【氏名】 吉田 政史

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県大和市中央林間 4 - 2 4 - 1 6

 【氏名】 土田 外志夫

【特許出願人】

 【識別番号】 000001915

 【氏名又は名称】 メルシャン株式会社

【特許出願人】**【識別番号】** 000000217**【氏名又は名称】** エーザイ株式会社**【代理人】****【識別番号】** 100063897**【弁理士】****【氏名又は名称】** 古谷 馨**【電話番号】** 03(3663)7808**【選任した代理人】****【識別番号】** 100076680**【弁理士】****【氏名又は名称】** 溝部 孝彦**【選任した代理人】****【識別番号】** 100087642**【弁理士】****【氏名又は名称】** 古谷 聡**【選任した代理人】****【識別番号】** 100091845**【弁理士】****【氏名又は名称】** 持田 信二**【選任した代理人】****【識別番号】** 100098408**【弁理士】****【氏名又は名称】** 義経 和昌**【手数料の表示】****【予納台帳番号】** 010685**【納付金額】** 21,000円**【提出物件の目録】****【物件名】** 明細書 1

【物件名】 要約書 1
【プルーフの要否】 要

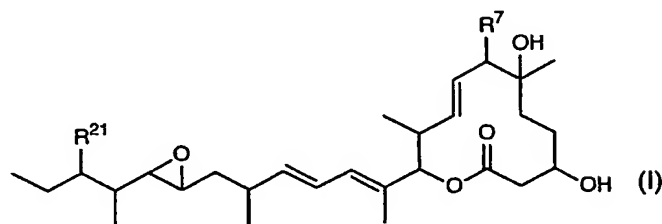
【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規生理活性物質

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【化1】



式(I)中、R⁷およびR²¹は同一または異なって

- (1) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルコキシ基、
- (2) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキルオキシ基、
- (3) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキルオキシ基、
- (4) R^{CO}CO-O- (式中、R^{CO}は
 - a) 水素原子
 - b) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルキル基、
 - c) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
 - d) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
 - e) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - f) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
 - g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
 - h) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルコキシ基、
 - i) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルコキシ基、
 - j) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリールオキシ基または
 - k) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリールオキシ基を表す)、

- (5) R^{s1}R^{s2}R^{s3}SiO- (式中R^{s1}、R^{s2}、R^{s3}は同一または異なって

- a) メチル基、
 - b) エチル基、
 - c) i-プロピル基、
 - d) t-ブチル基または
 - e) フェニル基を表す)、
- (6) ハロゲン原子、
- (7) $R^{N1}R^{N2}N-R^M-$ (式中、 R^M は
- a) 単結合、
 - b) $-CO-O-$ 、
 - c) $-SO_2-O-$ 、
 - d) $-CS-O-$ もしくは
 - e) $-CO-NR^{N3}-$ (式中、 R^{N3} は水素原子または置換基を有していても良い C_{1-6} アルキル基を表す)
- R^{N1} および R^{N2} は同一または異なって
- a) 水素原子、
 - b) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
 - c) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、
 - d) 置換基を有していても良い脂肪族 C_{2-22} アシル基、
 - e) 置換基を有していても良い芳香族 C_{7-15} アシル基、
 - f) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
 - g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - h) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキル基、
 - i) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキルスルホニル基
 - j) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリールスルホニル基または
 - k) R^{N1} および R^{N2} が一緒になって置換基を有していても良い3ないし8員環非芳香族複素環式基を表す)、
- (8) $R^{N4}SO_2-O-$ (式中、 R^{N4} は
- a) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
 - b) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基

c) 置換基を有していてもよいC₁₋₂₂アルコキシ基、
d) 置換基を有していてもよい不飽和C₂₋₂₂アルコキシ基、
e) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ基、
f) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリールオキシ基、
g) 置換基を有していてもよいC₇₋₂₂アラルキルオキシ基または
h) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキルオキシ基を
表す)、

(9) (R^{N5}O)₂PO-O- (式中、R^{N5}は

- a) 置換基を有していてもよいC₁₋₂₂アルキル基、
- b) 置換基を有していてもよい不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
- c) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
- d) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
- e) 置換基を有していてもよいC₇₋₂₂アラルキル基または
- f) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基を表す)

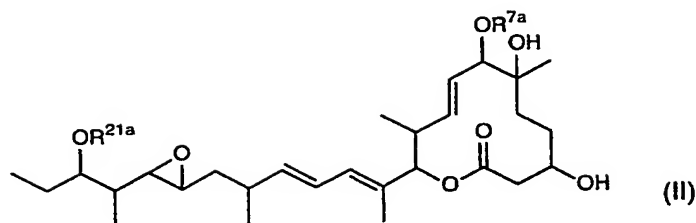
(10) (R^{N1}R^{N2}N)₂PO-O- (式中、R^{N1}およびR^{N2}は前記定義に同じ)
あるいは

(11) (R^{N1}R^{N2}N)(R^{N5}O)PO-O- (式中、R^{N1}、R^{N2}およびR^{N5}は
前記定義に同じ)を表す；

ただし、R⁷およびR²¹がともにアセトキシ基またはメトキシ基のいずれかである化合物ならびにR⁷およびR²¹の少なくともいずれか一方がアセトキシ基またはメトキシ基である化合物は除く。

【請求項2】 式(II)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【化2】



式 (II) 中、R^{7a}およびR^{21a}は同一または異なって

- (1) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルキル基、
- (2) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
- (3) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
- (4) R^{CO}CO- (式中、R^{CO}は
 - a) 水素原子、
 - b) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルキル基、
 - c) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
 - d) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
 - e) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - f) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
 - g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
 - h) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルコキシ基、
 - i) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルコキシ基、
 - j) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリールオキシ基または
 - k) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリールオキシ基を表す)、
- (5) R^{am1}R^{am2}N-CO- (式中、R^{am1}およびR^{am2}は同一または異なって
 - a) 水素原子、
 - b) 置換基を有していてもよいC₁₋₂₂アルキル基、
 - c) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
 - d) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
 - e) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、

f) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
h) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
i) 置換基を有していてもよい3ないし8員環非芳香族複素環式基を表すかまたは

j) R^{am1}およびR^{am2}が一緒になって置換基を有していてもよい3ないし8員環非芳香族複素環式基を表す)、

(6) R^{am1}R^{am2}N-SO₂- (式中、R^{am1}およびR^{am2}は前記定義に同じ)、

(7) R^{am1}R^{am2}N-CS- (式中、R^{am1}およびR^{am2}は前記定義に同じ)、

(8) R^{am3}O-SO₂- (式中、R^{am3}は

a) 置換基を有していてもよいC₁₋₂₂アルキル基、

b) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、

c) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、

d) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、

e) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基または

f) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基を表す)

(9) (R^{am3}O)₂PO- (式中、R^{am3}は前記定義に同じ)、

(10) (R^{am1}R^{am2}N)₂PO- (式中、R^{am1}およびR^{am2}は前記定義に同じ)
)あるいは

(11) (R^{am1}R^{am2}N)(R^{am3}O)PO- (式中、R^{am1}、R^{am2}およびR^{am3}は前記定義に同じ)を表す。;

ただし、R^{7a}およびR^{21a}がともにアセチル基またはメチル基のいずれかである化合物ならびにR^{7a}およびR^{21a}の少なくともいずれか一方がアセチル基またはメチル基である化合物は除く。

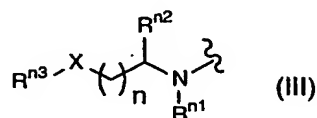
【請求項3】 式(II)において、R^{7a}およびR^{21a}は同一または異なってRCOCO-で表され、RCOが

A) 水素原子、

B) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、

- C) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基、
 D) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
 E) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
 F) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
 G) 置換基を有していてもよい3ないし8員環非芳香族複素環式基
 H) 式 (III)

【化3】



(式 (III) 中、

a)

nは0ないし4の整数を表し、

Xは

i) $-\text{CHR}^{\text{n}4}-$ 、

ii) $-\text{NR}^{\text{n}5}-$ 、

iii) $-\text{O}-$ 、

iv) $-\text{S}-$ 、

v) $-\text{SO}-$ または

vi) $-\text{SO}_2-$ を表し、

Rⁿ¹は

i) 水素原子または

ii) C₁₋₆アルキル基を表し、

Rⁿ²は

i) 水素原子または

ii) C₁₋₆アルキル基を表し、

Rⁿ³及びRⁿ⁴は同一または異なって

i) 水素原子、

ii) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、

- iii) 置換基を有していてもよい不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
- iv) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
- v) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
- vi) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基、
- vii) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
- viii) 置換基を有していてもよいC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
- ix) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- x) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基
- xi) $-NR^{n6}R^{n7}$ (式中、 R^{n6} 及び R^{n7} は同一または異なって水素原子、置換基を有してもよいC₁₋₆アルキル基を表す) または
- xii) R^{n3} 及び R^{n4} が一緒になって置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表し、

R^{n5} は

- i) 水素原子、
- ii) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
- iii) 置換基を有していてもよい不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
- iv) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
- v) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
- vi) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基、
- vii) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
- viii) 置換基を有していてもよいC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
- ix) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- x) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基または
- xi) R^{n3} 及び R^{n5} が一緒になって置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表し、

b)

X、n、 R^{n3} 、 R^{n4} 及び R^{n5} は前記定義の基を表し、 R^{n1} 及び R^{n2} は一緒になって置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表し

c)

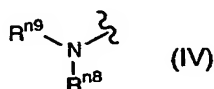
X、n、Rⁿ²、Rⁿ⁴及びRⁿ⁵は前記定義の基を表し、Rⁿ¹及びRⁿ³は一緒になって置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表しあるいは

d)

X、n、Rⁿ¹、Rⁿ⁴及びRⁿ⁵は前記定義の基を表し、Rⁿ²及びRⁿ³は一緒になって置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す)で表される基または

I) 式 (IV)

【化4】



(式 (IV) 中、

Rⁿ⁸及びRⁿ⁹は同一または異なって、

i) 水素原子、

ii) C₁₋₆アルキル基、

iii) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、

iv) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、

v) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基または

vi) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基を表す

)で表される基である化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。;

ただし、R^{7a}およびR^{21a}がともにアセチル基またはメチル基のいずれかである化合物ならびにR^{7a}およびR^{21a}の少なくともいずれか一方がアセチル基またはメチル基である化合物は除く。

【請求項4】 式 (II) において、R^{7a}がR^{CO}CO-で表され、R^{CO}が

(1) 水素原子、

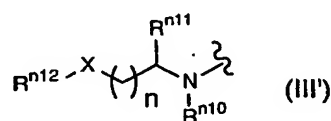
(2) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、

(3) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基、

(4) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
 (5) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基または
 (6) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基で表される請求項3に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項5】 式(II)において、R^{7a}がR^{co}CO-で表され、R^{co}が式(III')

【化5】



(式(III')中、

a)

nは0ないし4の整数を表し、

Xは

(1) -CHRⁿ¹³-,

(2) -NRⁿ¹⁴-,

(3) -O-,

(4) -S-,

(5) -SO-または

(6) -SO₂-を表し、

Rⁿ¹⁰及びRⁿ¹¹は同一または異なって

(1) 水素原子または

(2) C₁₋₆アルキル基を表し、

Rⁿ¹²及びRⁿ¹³は同一または異なって

(1) 水素原子、

(2) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、

(3) 置換基を有していてもよい不飽和C₂₋₁₀アルキル基、

(4) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、

- (5) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
- (6) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基、
- (7) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
- (8) 置換基を有していてもよいC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
- (9) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- (10) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基、
- (11) -NR_{n15}R_{n16} (式中、R_{n15}及びR_{n16}は同一または異なって水素原子、置換基を有してもよいC₁₋₆アルキル基を表す) または
- (12) R_{n12}及びR_{n13}が一緒になって置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表し、

R_{n14}は

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよい不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
- (4) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
- (5) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
- (6) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基、
- (7) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
- (8) 置換基を有していてもよいC₄₋₉シクロアルキルアルキル基
- (9) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- (10) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基または
- (11) R_{n12}及びR_{n14}が一緒になって置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表し、あるいは

b)

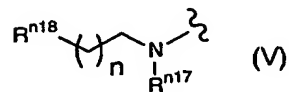
n、X、R_{n11}、R_{n13}及びR_{n14}は前記定義の基を表し、R_{n10}及びR_{n12}が一緒になって置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す) で表される請求項3に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項6】 Xが-NR_{n14}-で表される請求項5に記載の化合物、もし

くはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項7】 式 (II) において、 R^{7a} が $RCOCO-$ で表され、 RCO が式 (V)

【化6】



(式 (V) 中

n は 0 ないし 4 の整数を表し、

R^{n17} は

- (1) 水素原子、
- (2) メチル基または
- (3) エチル基であり、

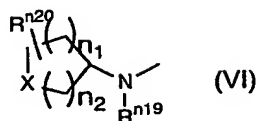
R^{n18} は

- (1) 水素原子
- (2) メチルアミノ基、
- (3) ジメチルアミノ基、
- (4) エチルアミノ基、
- (5) ジエチルアミノ基、
- (6) エチルメチルアミノ基、
- (7) ピリジル基、
- (8) フェニル基、
- (9) ピロリジン-1-イル基、
- (10) ピペリジン-1-イル基、
- (11) モルホリン-1-イル基または

(12) 4-メチルピペラジン-1-イル基を表す) で表される請求項3に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項8】 式 (II) において、 R^{7a} が $RCOCO-$ で表され、 RCO が式 (VI)

【化7】



(式 (VI) 中、

n_1 及び n_2 は同一あるいは異なって 0 ないし 4 の整数を表し、

X は

- (1) $-\text{CHR}^{n21}-$ 、
- (2) $-\text{NR}^{n22}-$ 、
- (3) $-\text{O}-$ 、
- (4) $-\text{S}-$ 、
- (5) $-\text{SO}-$ または
- (6) $-\text{SO}_2-$ を表し、

R^{n19} は

- (1) 水素原子または
- (2) C_{1-6} アルキル基を表し、

R^{n20} は

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基または
- (4) 置換基を有していてもよい C_{7-10} アラルキル基を表し、

R^{n21} は

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよい不飽和 C_{2-10} アルキル基、
- (4) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、
- (5) 置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
- (6) 置換基を有していてもよい C_{7-10} アラルキル基、
- (7) 置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、

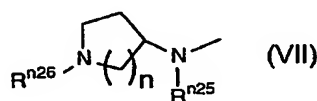
- (8) 置換基を有していてもよいC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
 (9) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアルキル基、
 (10) -NRⁿ²³Rⁿ²⁴ (式中、Rⁿ²³及びRⁿ²⁴は同一または異なって水素原子、置換基を有してもよいC₁₋₆アルキル基を表す) または
 (11) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表し

Rⁿ²²は

- (1) 水素原子、
 (2) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
 (3) 置換基を有していてもよい不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
 (4) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
 (5) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
 (6) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基、
 (7) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
 (8) 置換基を有していてもよいC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
 (9) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアルキル基または
 (10) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す
) で表される請求項3に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項9】 式(II)において、R^{7a}がR^{co}CO-で表され、R^{co}が式(VII)

【化8】



(式(VII) 中、
 nは1ないし3を表し、
 Rⁿ²⁵は

- (1) 水素原子、

(2) メチル基または

(3) エチル基であり、

Rⁿ²⁶は

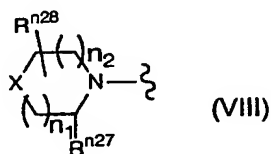
(1) 水素原子、

(2) メチル基または

(3) エチル基を表す) で表される請求項3に記載の化合物、もしくはその薬理
学上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項10】 式 (II) において、R^{7a}がR^{co}CO-で表され、R^{co}が式
(VIII)

【化9】



(式 (VIII) 中、

n₁及びn₂は同一あるいは異なって0ないし4の整数を表し、

Xは

(1) -CHRⁿ²⁹-,

(2) -NRⁿ³⁰-,

(3) -O-,

(4) -S-,

(5) -SO-または

(6) -SO₂-を表し、

Rⁿ²⁷は

(1) 水素原子または

(2) C₁₋₆アルキル基を表し、

Rⁿ²⁸は

(1) 水素原子、

(2) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、

(3) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基または

(4) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基を表し、

Rⁿ²⁹は

(1) 水素原子、

(2) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、

(3) 置換基を有していてもよい不飽和C₂₋₁₀アルキル基、

(4) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基、

(5) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、

(6) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、

(7) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基、

(8) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、

(9) 置換基を有していてもよいC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、

(10) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、

(11) -NRⁿ³¹Rⁿ³² (式中、Rⁿ³¹及びRⁿ³²は同一または異なって水素原子、置換基を有してもよいC₁₋₆アルキル基を表す) または

(12) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表し、

Rⁿ³⁰は

(1) 水素原子、

(2) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、

(3) 置換基を有していてもよい不飽和C₂₋₁₀アルキル基、

(4) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、

(5) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、

(6) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基、

(7) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、

(8) 置換基を有していてもよいC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、

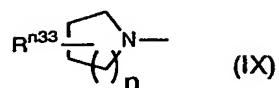
(9) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、

(10) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す)
)で表される請求項3に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩また

はそれらの水和物。

【請求項 11】 式 (II) において、 R^{7a} が $R^{CO}CO-$ で表され、 R^{CO} が式 (IX)

【化 10】



(式 (IX) 中、

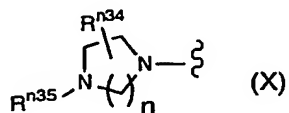
n は 1 ないし 3 の整数を表し、

R^{n33} は

- (1) アミノ基、
- (2) メチルアミノ基、
- (3) ジメチルアミノ基、
- (4) ピロリジン-1-イル基、
- (5) ピペリジン-1-イル基、
- (6) モルホリン-1-イル基、
- (7) ピロリジン-1-イル-メチルまたは
- (8) ピペリジン-1-イル-メチルを表す) で表される請求項 3 に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項 12】 式 (II) において、 R^{7a} が $R^{CO}CO-$ で表され、 R^{CO} が式 (X)

【化 11】



(式 (X) 中、

n は 1 ないし 3 の整数を表し、

R^{n34} は

- (1) 水素原子、

- (2) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基または
- (4) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基を表し、

Rⁿ³⁵は

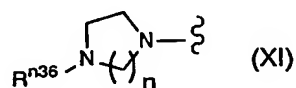
- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
- (4) 置換基を有していてもよい3ないし8員環非芳香族複素環式基、
- (5) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
- (6) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
- (7) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基、
- (8) 置換基を有していてもよい5員環ないし14員環ヘテロアラルキル基また

は

(9) 置換基を有していてもよいC₄₋₉シクロアルキルアルキル基を表す) で表される請求項3に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項13】 式(II)において、R^{7a}がR^{co}CO-で表され、R^{co}が式(XI)

【化12】



(式(XI)中、

nは1ないし3の整数を表し、

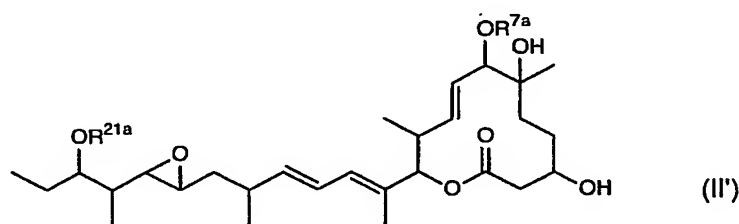
Rⁿ³⁶は

- (1) 水素原子、
- (2) ハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、
- (3) C₃₋₈シクロアルキル基、
- (4) C₄₋₉シクロアルキルアルキル基、

- (5) C₇₋₁₀アラルキル基
- (6) ピリジル基
- (7) フェニル基または
- (8) テトラヒドロピラニル基を表す) で表される請求項3に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

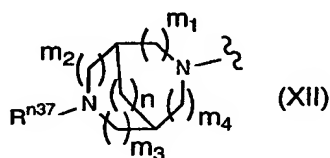
【請求項14】 式(II') で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【化13】



〔式(II') において、R^{7a}はR^{CO}CO-で表され、R^{CO}が式(XII)

【化14】



(式(XII) 中、

m₁、m₂、m₃およびm₄はそれぞれ同一または異なって0または1を表し、
nは1ないし3の整数を表し、
Rⁿ³⁷は

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよい不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
- (4) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
- (5) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
- (6) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基、

- (7) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
 - (8) 置換基を有していてもよいC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
 - (9) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
 - (10) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す
-) で表される基であり、R^{21a}は
- (1) 置換基を有していてもよいC₁₋₂₂アルキル基、
 - (2) 置換基を有していてもよい不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
 - (3) 置換基を有していてもよいC₇₋₂₂アラルキル基、
 - (4) R^{co}CO- (式中、R^{co}は
 - a) 水素原子、
 - b) 置換基を有していてもよいC₁₋₂₂アルキル基、
 - c) 置換基を有していてもよい不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
 - d) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
 - e) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - f) 置換基を有していてもよいC₇₋₂₂アラルキル基、
 - g) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
 - h) 置換基を有していてもよいC₁₋₂₂アルコキシ基、
 - i) 置換基を有していてもよい不飽和C₂₋₂₂アルコキシ基、
 - j) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ基または
 - k) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリールオキシ基を表す)、
 - (5) R^{am1}R^{am2}N-CO- (式中、R^{am1}およびR^{am2}は同一または異なって
 - a) 水素原子、
 - b) 置換基を有していてもよいC₁₋₂₂アルキル基、
 - c) 置換基を有していてもよい不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
 - d) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
 - e) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - f) 置換基を有していてもよいC₇₋₂₂アラルキル基、
 - g) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、

h) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
i) 置換基を有していてもよい3ないし8員環非芳香族複素環式基を表すかまたは

j) R_{am1}およびR_{am2}が一緒になって置換基を有していてもよい3ないし8員環非芳香族複素環式基を表す)、

(6) R_{am1}R_{am2}N-SO₂- (式中、R_{am1}およびR_{am2}は前記定義に同じ)、

(7) R_{am1}R_{am2}N-CS- (式中、R_{am1}およびR_{am2}は前記定義に同じ)、

(8) R_{am3}O-SO₂- (式中、R_{am3}は

a) 置換基を有していてもよいC₁₋₂₂アルキル基、

b) 置換基を有していてもよい不飽和C₂₋₂₂アルキル基、

c) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、

d) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、

e) 置換基を有していてもよいC₇₋₂₂アラルキル基または

f) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基を表す)

(9) (R_{am3}O)₂PO- (式中、R_{am3}は前記定義に同じ)、

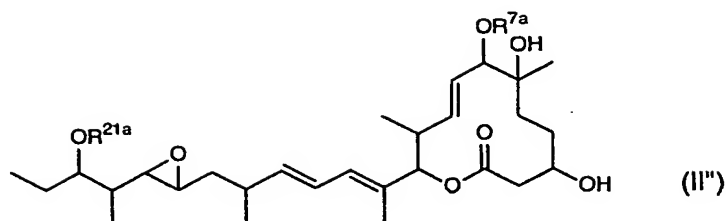
(10) (R_{am1}R_{am2}N)₂PO- (式中、R_{am1}およびR_{am2}は前記定義に同じ

)あるいは

(11) (R_{am1}R_{am2}N)(R_{am3}O)PO- (式中、R_{am1}、R_{am2}およびR_{am3}は前記定義に同じ)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。;ただし、R^{21a}がアセチル基またはメチル基である化合物は除く。]

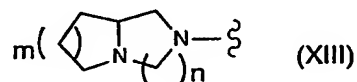
【請求項15】 式(II')で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【化15】



[式 (II'') において、 R^{7a} は $R^{CO}CO-$ で表され、 R^{CO} が式 (XIII)

【化16】



(式 (XIII) 中、 m は1ないし3の整数を表し、 n は2ないし3の整数を表す)
で表される基であり、 R^{21a} は

- (1) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
- (2) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、
- (3) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキル基、
- (4) $R^{CO}CO-$ (式中、 R^{CO} は
 - a) 水素原子、
 - b) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
 - c) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、
 - d) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
 - e) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - f) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキル基、
 - g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
 - h) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルコキシ基、
 - i) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルコキシ基、
 - j) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリールオキシ基または
 - k) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリールオキシ基を表す)、

(5) $R_{am1}R_{am2}N-CO-$ (式中、 R_{am1} および R_{am2} は同一または異なって

- a) 水素原子、
- b) 置換基を有していてもよい C_{1-22} アルキル基、
- c) 置換基を有していてもよい不飽和 C_{2-22} アルキル基、
- d) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、
- e) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
- f) 置換基を有していてもよい C_{7-22} アラルキル基、
- g) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- h) 置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、
- i) 置換基を有していてもよい3ないし8員環非芳香族複素環式基を表すかまたは
- j) R_{am1} および R_{am2} が一緒になって置換基を有していてもよい3ないし8員環非芳香族複素環式基を表す)、

(6) $R_{am1}R_{am2}N-SO_2-$ (式中、 R_{am1} および R_{am2} は前記定義に同じ)、

(7) $R_{am1}R_{am2}N-CS-$ (式中、 R_{am1} および R_{am2} は前記定義に同じ)、

(8) $R_{am3}O-SO_2-$ (式中、 R_{am3} は

- a) 置換基を有していてもよい C_{1-22} アルキル基、
- b) 置換基を有していてもよい不飽和 C_{2-22} アルキル基、
- c) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、
- d) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
- e) 置換基を有していてもよい C_{7-22} アラルキル基または
- f) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基を表す)

(9) $(R_{am3}O)_2PO-$ (式中、 R_{am3} は前記定義に同じ)、

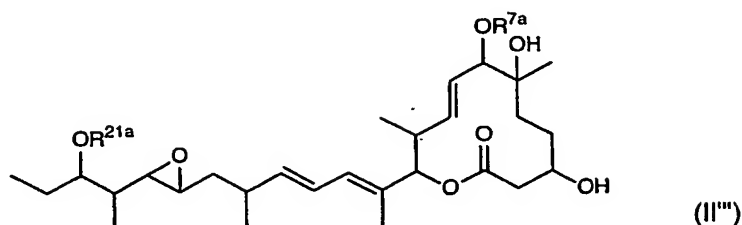
(10) $(R_{am1}R_{am2}N)_2PO-$ (式中、 R_{am1} および R_{am2} は前記定義に同じ)
あるいは

(11) $(R_{am1}R_{am2}N)(R_{am3}O)PO-$ (式中、 R_{am1} 、 R_{am2} および R_{am3} は前記定義に同じ) で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。 ;ただし、 R^{21a} がアセチル基またはメチル基である化合物

は除く。]

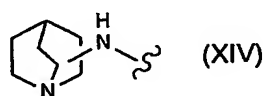
【請求項16】 式(II''')で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【化17】



[式(II''')において、R^{7a}はR^{CO}CO-で表され、R^{CO}が式(XIV)

【化18】



で表される基であり、R^{21a}は

- (1) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルキル基、
- (2) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
- (3) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
- (4) R^{CO}CO- (式中、R^{CO}は
 - a) 水素原子、
 - b) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルキル基、
 - c) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
 - d) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
 - e) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - f) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
 - g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
 - h) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルコキシ基、
 - i) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルコキシ基、
 - j) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリールオキシ基または

k) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリールオキシ基を表す)、

(5) $R_{am1}R_{am2}N-CO-$ (式中、 R_{am1} および R_{am2} は同一または異なって

- a) 水素原子、
- b) 置換基を有していてもよい C_{1-22} アルキル基、
- c) 置換基を有していてもよい不飽和 C_{2-22} アルキル基、
- d) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、
- e) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
- f) 置換基を有していてもよい C_{7-22} アラルキル基、
- g) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- h) 置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、
- i) 置換基を有していてもよい3ないし8員環非芳香族複素環式基を表すかまたは

j) R_{am1} および R_{am2} が一緒になって置換基を有していてもよい3ないし8員環非芳香族複素環式基を表す)、

(6) $R_{am1}R_{am2}N-SO_2-$ (式中、 R_{am1} および R_{am2} は前記定義に同じ)、

(7) $R_{am1}R_{am2}N-CS-$ (式中、 R_{am1} および R_{am2} は前記定義に同じ)、

(8) $R_{am3}O-SO_2-$ (式中、 R_{am3} は

- a) 置換基を有していてもよい C_{1-22} アルキル基、
- b) 置換基を有していてもよい不飽和 C_{2-22} アルキル基、
- c) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、
- d) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
- e) 置換基を有していてもよい C_{7-22} アラルキル基または
- f) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基を表す)

(9) $(R_{am3}O)_2PO-$ (式中、 R_{am3} は前記定義に同じ)、

(10) $(R_{am1}R_{am2}N)_2PO-$ (式中、 R_{am1} および R_{am2} は前記定義に同じ)
あるいは

(11) $(R_{am1}R_{am2}N)(R_{am3}O)PO-$ (式中、 R_{am1} 、 R_{am2} および R_{am3}

は前記定義に同じ) で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。 ; ただし、R^{21a}がアセチル基またはメチル基である化合物は除く。]

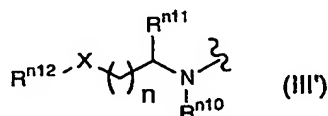
【請求項 17】 式 (II) において、R^{21a}がR^{co}CO-で表され、R^{co}が

- (1) 水素原子、
 - (2) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
 - (3) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基、
 - (4) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
 - (5) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
 - (6) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基または
 - (7) 置換基を有していてもよい3ないし8員環非芳香族複素環式基で表される
- 請求項3に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項 18】 式 (II) において、R^{21a}がR^{co}CO-で表され、R^{co}が

(1) 式 (III')

【化19】



(式 (III') 中、

a)

nは0ないし4の整数を表し、

Xは

- A) -CHRⁿ¹³-、
- B) -NRⁿ¹⁴-、
- C) -O-、
- D) -S-、
- E) -SO-または
- F) -SO₂-を表し、

Rn10及びRn11は同一または異なって

- A) 水素原子または
- B) C₁₋₆アルキル基を表し、

Rn12及びRn13は同一または異なって

- A) 水素原子、
- B) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
- C) 置換基を有していてもよい不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
- D) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
- E) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
- F) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基、
- G) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
- H) 置換基を有していてもよいC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
- I) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- J) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基、
- K) -NRn15Rn16 (式中、Rn15及びRn16は同一または異なって水素原子、

置換基を有してもよいC₁₋₆アルキル基を表す) または

L) Rn12及びRn13が一緒になって置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表し、

Rn14は

- A) 水素原子、
- B) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
- C) 置換基を有していてもよい不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
- D) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
- E) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
- F) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基、
- G) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
- H) 置換基を有していてもよいC₄₋₉シクロアルキルアルキル基
- I) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- J) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基または

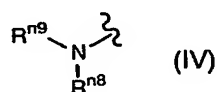
K) Rⁿ¹²及びRⁿ¹⁴が一緒になって置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表し、あるいは

b)

n、X、Rⁿ¹¹、Rⁿ¹³及びRⁿ¹⁴は前記定義の基を表し、Rⁿ¹⁰及びRⁿ¹²が一緒になって置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す)で表される基または

(2) 式 (IV)

【化 2 0】



(式 (IV) 中、

Rⁿ⁸及びRⁿ⁹は同一または異なって

i) 水素原子、

ii) C₁₋₆アルキル基、

iii) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、

iv) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、

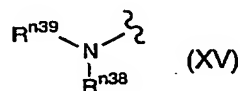
v) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基または

vi) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基を表す

)で表される基である請求項3に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項 1 9】 式 (II) において、R^{21a}がR^{co}CO-で表され、R^{co}が式 (XV)

【化 2 1】



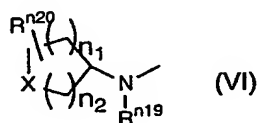
(式 (XV) 中

Rⁿ³⁸及びRⁿ³⁹は同一または異なって

- (1) 水素原子、
- (2) メチル基、
- (3) エチル基または
- (4) フェニル基を表す) で表される請求項 3 に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項 2 0】式 (II) において、 R^{21a} が $R^{CO}CO-$ で表され、 R^{CO} が式 (VI)

【化 2 2】



(式 (VI) 中、
 n_1 及び n_2 は同一あるいは異なって 0 ないし 4 の整数を表し、
 X は

- (1) $-CHR^{n21}-$ 、
- (2) $-NR^{n22}-$ 、
- (3) $-O-$ 、
- (4) $-S-$ 、
- (5) $-SO-$ または
- (6) $-SO_2-$ を表し、

R^{n19} は

- (1) 水素原子または
- (2) C_{1-6} アルキル基を表し、

R^{n20} は

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基または
- (4) 置換基を有していてもよい C_{7-10} アラルキル基を表し、

R^{n21} は

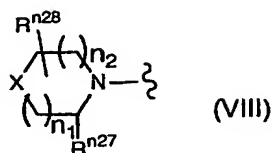
- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよい不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
- (4) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
- (5) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
- (6) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基、
- (7) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
- (8) 置換基を有していてもよいC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
- (9) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- (10) $-NR^{n23}R^{n24}$ (式中、 R^{n23} 及び R^{n24} は同一または異なって水素原子、置換基を有してもよいC₁₋₆アルキル基を表す) または
- (11) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表し

R^{n22} は

- (1) 水素原子、
 - (2) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
 - (3) 置換基を有していてもよい不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
 - (4) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
 - (5) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - (6) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基、
 - (7) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
 - (8) 置換基を有していてもよいC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
 - (9) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基または
 - (10) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す
-) で表される請求項3に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項21】 式(II)において、 R^{21a} が $RCOCO-$ で表され、 RCO が式(VIII)

【化 2 3】



(式 (VIII) 中、

n_1 及び n_2 は同一あるいは異なって 0 ないし 4 の整数を表し、

X は

- (1) $-\text{CHR}^{n29}-$ 、
- (2) $-\text{NR}^{n30}-$ 、
- (3) $-\text{O}-$ 、
- (4) $-\text{S}-$ 、
- (5) $-\text{SO}-$ または
- (6) $-\text{SO}_2-$ を表し、

R^{n27} は

- (1) 水素原子または
- (2) C_{1-6} アルキル基を表し、

R^{n28} は

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基または
- (4) 置換基を有していてもよい C_{7-10} アラルキル基を表し、

R^{n29} は

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよい不飽和 C_{2-10} アルキル基、
- (4) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
- (5) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、
- (6) 置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、

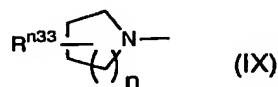
- (7) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基、
- (8) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
- (9) 置換基を有していてもよいC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
- (10) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- (11) -NRⁿ³¹Rⁿ³² (式中、Rⁿ³¹及びRⁿ³²は同一または異なって水素原子、置換基を有してもよいC₁₋₆アルキル基を表す) または
- (12) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表し

Rⁿ³⁰は

- (1) 水素原子、
 - (2) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
 - (3) 置換基を有していてもよい不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
 - (4) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
 - (5) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - (6) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基、
 - (7) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
 - (8) 置換基を有していてもよいC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
 - (9) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
 - (10) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す
-) で表される請求項3に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項22】 式(II)において、R^{21a}がR^{co}CO-で表され、R^{co}が式(IX)

【化24】



(式(IX)中、

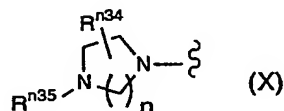
nは1ないし3の整数を表し、

Rⁿ³³は

- (1) アミノ基、
- (2) メチルアミノ基、
- (3) ジメチルアミノ基、
- (4) ピロリジン-1-イル基、
- (5) ピペリジン-1-イル基、
- (6) モルホリン-1-イル基、
- (7) ピロリジン-1-イル-メチルまたは
- (8) ピペリジン-1-イル-メチルを表す) で表される請求項3に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項23】 式(II)において、R^{21a}がR^{co}CO-で表され、R^{co}が式(X)

【化25】



(式(X) 中、

nは1ないし3の整数を表し、

Rⁿ³⁴は

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基または
- (4) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基を表し、

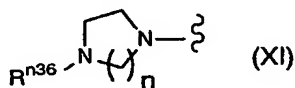
Rⁿ³⁵は

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
- (4) 置換基を有していてもよい3ないし8員環非芳香族複素環式基、
- (5) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、

- (6) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
 (7) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基、
 (8) 置換基を有していてもよい5員環ないし14員環ヘテロアラルキル基または
 は
 (9) 置換基を有していてもよいC₄₋₉シクロアルキルアルキル基を表す) で表
 される請求項3に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれ
 らの水和物。

【請求項24】 式 (II) において、R^{7a}がR^{CO}CO-で表され、R^{CO}が式
 (XI)

【化26】

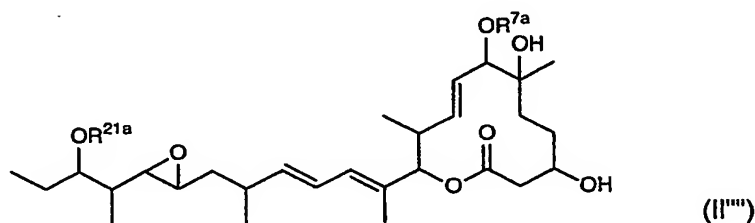


(式 (XI) 中、
 nは1ないし3の整数を表し、
 Rⁿ³⁶は

- (1) 水素原子または
 (2) C₁₋₆アルキル基を表す) で表される請求項3に記載の化合物、もしくは
 その薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

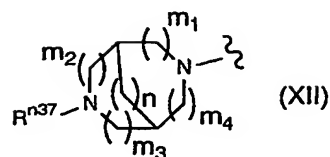
【請求項25】 式 (II''') で表される化合物、もしくはその薬理学上許
 容される塩またはそれらの水和物。

【化27】



[式 (II''') において、R^{21a}はR^{CO}CO-で表され、R^{CO}が式 (XII)

【化28】



(式 (XII) 中、

m_1 、 m_2 、 m_3 および m_4 はそれぞれ同一または異なって0または1を表し、

n は1ないし3の整数を表し、

R^{n37} は

- (1) 水素原子、
 - (2) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、
 - (3) 置換基を有していてもよい不飽和 C_{2-10} アルキル基、
 - (4) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、
 - (5) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - (6) 置換基を有していてもよい C_{7-10} アラルキル基、
 - (7) 置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、
 - (8) 置換基を有していてもよい C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
 - (9) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
 - (10) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す
-)で表される基であり、 R^{7a} は

- (1) 置換基を有していてもよい C_{1-22} アルキル基、
- (2) 置換基を有していてもよい不飽和 C_{2-22} アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよい C_{7-22} アラルキル基、
- (4) $RCOCO-$ (式中、 RCO は
 - a) 水素原子、
 - b) 置換基を有していてもよい C_{1-22} アルキル基、
 - c) 置換基を有していてもよい不飽和 C_{2-22} アルキル基、
 - d) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、
 - e) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、

- f) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
- g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- h) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルコキシ基、
- i) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルコキシ基、
- j) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリールオキシ基または
- k) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリールオキシ基を表す)、

(5) R^{am1}R^{am2}N-CO- (式中、R^{am1}およびR^{am2}は同一または異なって

- a) 水素原子、
- b) 置換基を有していてもよいC₁₋₂₂アルキル基、
- c) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
- d) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
- e) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- f) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
- g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- h) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
- i) 置換基を有していてもよい3ないし8員環非芳香族複素環式基を表すかまたは

j) R^{am1}およびR^{am2}が一緒になって置換基を有していてもよい3ないし8員環非芳香族複素環式基を表す)、

(6) R^{am1}R^{am2}N-SO₂- (式中、R^{am1}およびR^{am2}は前記定義に同じ)、

(7) R^{am1}R^{am2}N-CS- (式中、R^{am1}およびR^{am2}は前記定義に同じ)、

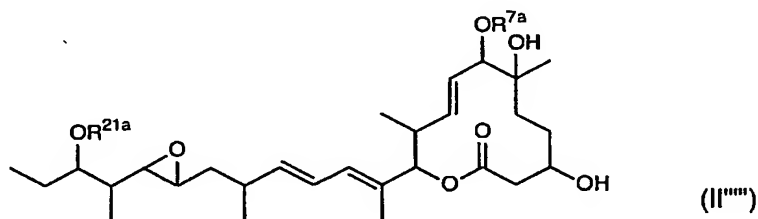
(8) R^{am3}O-SO₂- (式中、R^{am3}は

- a) 置換基を有していてもよいC₁₋₂₂アルキル基、
- b) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
- c) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
- d) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- e) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基または
- f) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基を表す)

- 、
- (9) $(R^{am3}O)_2PO-$ (式中、 R^{am3} は前記定義に同じ)、
- (10) $(R^{am1}R^{am2}N)_2PO-$ (式中、 R^{am1} および R^{am2} は前記定義に同じ) あるいは
- (11) $(R^{am1}R^{am2}N)(R^{am3}O)PO-$ (式中、 R^{am1} 、 R^{am2} および R^{am3} は前記定義に同じ) で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。;ただし、 R^{7a} がアセチル基またはメチル基である化合物は除く。]

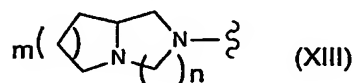
【請求項26】 式(II''''')で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【化29】



[式(II''''')において、 R^{21a} は $RCOCO-$ で表され、 RCO が式(XIII)

【化30】



(式(XIII)中、 m は1ないし3の整数を表し、 n は2ないし3の整数を表す)で表される基であり、 R^{7a} は

- (1) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
- (2) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、
- (3) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキル基、
- (4) $RCOCO-$ (式中、 RCO は
 - a) 水素原子、
 - b) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、

- c) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
- d) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
- e) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- f) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
- g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- h) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルコキシ基、
- i) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルコキシ基、
- j) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリールオキシ基または
- k) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリールオキシ基を表す)、

(5) R^{am1}R^{am2}N-CO- (式中、R^{am1}およびR^{am2}は同一または異なって

- a) 水素原子、
- b) 置換基を有していてもよいC₁₋₂₂アルキル基、
- c) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
- d) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
- e) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- f) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
- g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- h) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
- i) 置換基を有していてもよい3ないし8員環非芳香族複素環式基を表すかまたは
- j) R^{am1}およびR^{am2}が一緒になって置換基を有していてもよい3ないし8員環非芳香族複素環式基を表す)、

(6) R^{am1}R^{am2}N-SO₂- (式中、R^{am1}およびR^{am2}は前記定義に同じ)、

(7) R^{am1}R^{am2}N-CS- (式中、R^{am1}およびR^{am2}は前記定義に同じ)、

(8) R^{am3}O-SO₂- (式中、R^{am3}は

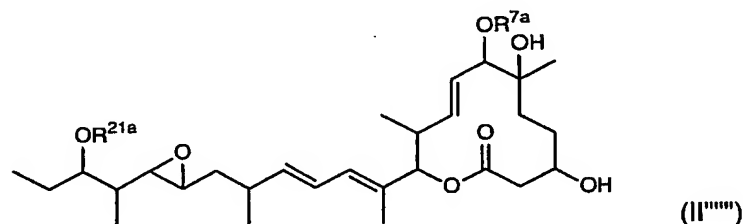
- a) 置換基を有していてもよいC₁₋₂₂アルキル基、
- b) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
- c) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、

- d) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- e) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基または
- f) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基を表す)

- (9) (R^{am3}O)₂PO- (式中、R^{am3}は前記定義に同じ)、
- (10) (R^{am1}R^{am2}N)₂PO- (式中、R^{am1}およびR^{am2}は前記定義に同じ) あるいは
- (11) (R^{am1}R^{am2}N)(R^{am3}O)PO- (式中、R^{am1}、R^{am2}およびR^{am3}は前記定義に同じ) で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。;ただし、R^{7a}がアセチル基またはメチル基である化合物は除く。]

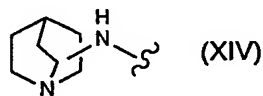
【請求項27】 式(II''''')で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【化31】



[式(II''''')において、R^{21a}はR^{co}CO-で表され、R^{co}が式(XIV)

【化32】



で表される基であり、R^{7a}は

- (1) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルキル基、
- (2) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
- (3) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
- (4) R^{co}CO- (式中、R^{co}は

- a) 水素原子、
- b) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルキル基、
- c) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
- d) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
- e) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- f) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
- g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- h) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルコキシ基、
- i) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルコキシ基、
- j) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリールオキシ基または
- k) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリールオキシ基を表す)、

(5) R^{am1}R^{am2}N-CO- (式中、R^{am1}およびR^{am2}は同一または異なって

- a) 水素原子、
- b) 置換基を有していてもよいC₁₋₂₂アルキル基、
- c) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
- d) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
- e) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- f) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
- g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- h) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
- i) 置換基を有していてもよい3ないし8員環非芳香族複素環式基を表すかまたは
- j) R^{am1}およびR^{am2}が一緒になって置換基を有していてもよい3ないし8員環非芳香族複素環式基を表す)、

(6) R^{am1}R^{am2}N-SO₂- (式中、R^{am1}およびR^{am2}は前記定義に同じ)、

(7) R^{am1}R^{am2}N-CS- (式中、R^{am1}およびR^{am2}は前記定義に同じ)、

(8) R^{am3}O-SO₂- (式中、R^{am3}は

- a) 置換基を有していてもよいC₁₋₂₂アルキル基、

- b) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
- c) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
- d) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- e) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基または
- f) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基を表す)

(9) (R^{am3}O)₂PO- (式中、R^{am3}は前記定義に同じ)、

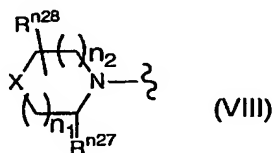
(10) (R^{am1}R^{am2}N)₂PO- (式中、R^{am1}およびR^{am2}は前記定義に同じ

)あるいは

(11) (R^{am1}R^{am2}N)(R^{am3}O)PO- (式中、R^{am1}、R^{am2}およびR^{am3}は前記定義に同じ)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。;ただし、R^{7a}がアセチル基またはメチル基である化合物は除く。]

【請求項28】 式(II)において、R^{7a}がR^{co(7a)}CO-で表され、R^{co(7a)}が式(VIII)

【化33】



(式(VIII)中、

n₁及びn₂は同一あるいは異なって0ないし4の整数を表し、

Xは

- (1) -CHRⁿ²⁹-,
- (2) -NRⁿ³⁰-,
- (3) -O-,
- (4) -S-,
- (5) -SO-または
- (6) -SO₂-を表し、

Rⁿ²⁷は

- (1) 水素原子または
- (2) C₁₋₆アルキル基を表し、

Rⁿ²⁸は

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基または
- (4) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基を表し、

Rⁿ²⁹は

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよい不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
- (4) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基、
- (5) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
- (6) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
- (7) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基、
- (8) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
- (9) 置換基を有していてもよいC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
- (10) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- (11) -NRⁿ³¹Rⁿ³² (式中、Rⁿ³¹及びRⁿ³²は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基を表す) または
- (12) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表し

Rⁿ³⁰は

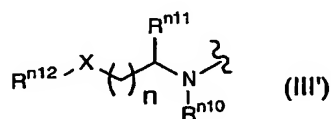
- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよい不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
- (4) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
- (5) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、

- (6) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基、
 (7) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
 (8) 置換基を有していてもよいC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
 (9) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
 (10) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す
)で表され、

R^{21a}がR^{co(21a)}CO-で表され、R^{co(21a)}が

- (1) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
 (2) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
 (3) 置換基を有していてもよい3ないし8員環非芳香族複素環式基、
 (4) 式(III')

【化34】



(式(III')中、

a)

nは0ないし4の整数を表し、

Xは

- A) -CHRⁿ¹³-,
 B) -NRⁿ¹⁴-,
 C) -O-,
 D) -S-,
 E) -SO-または
 F) -SO₂-を表し、

Rⁿ¹⁰及びRⁿ¹¹は同一または異なって

- A) 水素原子または
 B) C₁₋₆アルキル基を表し、

Rⁿ¹²及びRⁿ¹³は同一または異なって

- A) 水素原子、
- B) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
- C) 置換基を有していてもよい不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
- D) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
- E) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
- F) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基、
- G) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
- H) 置換基を有していてもよいC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
- I) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- J) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基、
- K) -NRⁿ¹⁵Rⁿ¹⁶ (式中、Rⁿ¹⁵及びRⁿ¹⁶は同一または異なって水素原子、置換基を有してもよいC₁₋₆アルキル基を表す) または

L) Rⁿ¹²及びRⁿ¹³が一緒になって置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表し、

Rⁿ¹⁴は

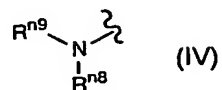
- A) 水素原子、
- B) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
- C) 置換基を有していてもよい不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
- D) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
- E) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
- F) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基、
- G) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
- H) 置換基を有していてもよいC₄₋₉シクロアルキルアルキル基
- I) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- J) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基または
- K) Rⁿ¹²及びRⁿ¹⁴が一緒になって置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表し、あるいは

b)

n、X、Rⁿ¹¹、Rⁿ¹³及びRⁿ¹⁴は前記定義の基を表し、Rⁿ¹⁰及びRⁿ¹²が一緒

) で表される基、

【化3 5】

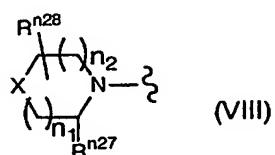


R^{n8} 及び R^{n9} は同一または異なって

- i) 水素原子、
- ii) C₁₋₆アルキル基、
- iii) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
- iv) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
- v) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基または
- vi) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基を表す

(6) 式 (VIII)

【化 3 6】



n_1 及び n_2 は同一あるいは異なって 0 ないし 4 の整数を表し、

(1) -CHRⁿ²⁹-

(2) -NRn30-

(3) -0-

(4) -S-

(5) -SO-または

(6) -SO₂-を表し、

Rⁿ²⁷は

(1) 水素原子または

(2) C₁₋₆アルキル基を表し、

Rⁿ²⁸は

(1) 水素原子、

(2) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、

(3) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基または

(4) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基を表し、

Rⁿ²⁹は

(1) 水素原子、

(2) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、

(3) 置換基を有していてもよい不飽和C₂₋₁₀アルキル基、

(4) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基、

(5) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、

(6) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、

(7) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基、

(8) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、

(9) 置換基を有していてもよいC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、

(10) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、

(11) -NRⁿ³¹Rⁿ³² (式中、Rⁿ³¹及びRⁿ³²は同一または異なって水素原子、置換基を有してもよいC₁₋₆アルキル基を表す) または

(12) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表し、

Rⁿ³⁰は

(1) 水素原子、

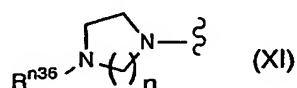
(2) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、

(3) 置換基を有していてもよい不飽和C₂₋₁₀アルキル基、

- (4) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
 (5) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
 (6) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基、
 (7) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
 (8) 置換基を有していてもよいC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
 (9) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
 (10) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す
)で表される基である請求項3に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容され
 る塩またはそれらの水和物。

【請求項29】 式(II)において、R^{7a}がR^{co(7a)}CO-で表され、R^{co(7a)}が式(XI)

【化37】



(式(XI)中、

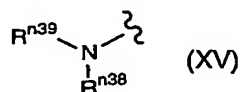
nは1ないし3の整数を表し、

Rⁿ³⁶は

- (1) 水素原子または
 (2) C₁₋₆アルキル基を表す)で表され、
 R^{21a}がR^{co(21a)}CO-で表され、R^{co(21a)}が

- (1) フェニル基、
 (2) 式(XV)

【化38】



(式(XV)中

Rⁿ³⁸及びRⁿ³⁹は同一または異なって

(1) 水素原子、
 (2) メチル基、
 (3) エチル基または
 (4) フェニル基を表す) で表される請求項 3 に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【請求項 30】 請求項 1 から 29 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする医薬。

【請求項 31】 請求項 1 から 29 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする医薬組成物。

【請求項 32】 遺伝子発現制御が有効な疾患に対する予防・治療剤としての請求項 30 に記載の医薬。

【請求項 33】 VEGF 産生抑制作用が有効な疾患に対する予防・治療剤としての請求項 30 に記載の医薬。

【請求項 34】 血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤としての請求項 30 に記載の医薬。

【請求項 35】 血管新生阻害剤としての請求項 30 に記載の医薬。

【請求項 36】 抗腫瘍剤としての請求項 30 に記載の医薬。

【請求項 37】 血管腫治療剤としての請求項 30 に記載の医薬。

【請求項 38】 癌転移抑制剤としての請求項 30 に記載の医薬。

【請求項 39】 網膜血管新生症治療剤または糖尿病性網膜症治療剤としての請求項 30 に記載の医薬。

【請求項 40】 炎症性疾患治療剤としての請求項 30 に記載の医薬。

【請求項 41】 変形性関節炎、リウマチ性関節炎、乾せん、または遅延性過敏反応からなる炎症性疾患のための治療剤としての請求項 30 に記載の医薬。

【請求項 42】 アテローム性動脈硬化症治療剤としての請求項 30 に記載の医薬。

【請求項 43】 固形腫瘍治療剤としての請求項 30 に記載の医薬。

【請求項 4 4】 固形腫瘍が肺癌、脳腫瘍細胞、乳癌、前立腺癌、卵巣癌細胞、大腸癌、メラノーマである請求項 4 3 に記載の医薬。

【請求項 4 5】 白血病治療剤としての請求項 3 0 に記載の医薬。

【請求項 4 6】 遺伝子発現制御に基づく抗腫瘍剤としての請求項 3 0 記載の医薬。

【請求項 4 7】 VEGF 産生抑制作用に基づく抗腫瘍剤としての請求項 3 0 記載の医薬。

【請求項 4 8】 血管新生阻害作用に基づく抗腫瘍剤としての請求項 3 0 記載の医薬。

【請求項 4 9】 請求項 3 0 に記載の医薬の薬理学上有効量を患者に投与して遺伝子発現制御が有効な疾患を予防・治療する方法。

【請求項 5 0】 請求項 3 0 に記載の医薬の薬理学上有効量を患者に投与して VEGF 産生抑制作用が有効な疾患を予防・治療する方法。

【請求項 5 1】 請求項 3 0 に記載の医薬の薬理学上有効量を患者に投与して血管新生阻害作用が有効な疾患を予防・治療する方法。

【請求項 5 2】 請求項 1 から 2 9 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の、遺伝子発現制御が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造のための使用。

【請求項 5 3】 請求項 1 から 2 9 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の、VEGF 産生抑制作用が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造のための使用。

【請求項 5 4】 請求項 1 から 2 9 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の、血管新生抑制作用が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造のための使用。

【請求項 5 5】 請求項 1 から 2 9 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の、固形腫瘍に対する予防・治療剤の製造のための使用。

【請求項 5 6】 請求項 1 から 2 9 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の、白血病に対する予

防・治療剤の製造のための使用。

【発明の詳細な説明】

【発明の属する技術分野】

【0001】

本発明は12員環マクロライド系化合物およびその抗腫瘍活性に関する。さらに詳しくは、遺伝子発現を変化させることにより、特にVEGF産生を阻害して、血管新生を阻害する癌治療剤、特に固形癌治療剤、癌転移抑制剤、糖尿病性網膜症治療剤、リウマチ性関節炎治療剤、血腫治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

従来、細胞毒性を有する化合物が抗癌剤として使われ、細胞毒性を指標とした多くのスクリーニングが行われてきた。その結果、抗癌剤の殆どは癌細胞と同時に細胞増殖が活発な組織、例えば骨髄・腸管上皮等にも障害を及ぼし、患者のQOL改善には至っていない。

また、抗癌剤による治療は、白血病にはかなり効果が期待できるようになったものの、必ずしも固形腫瘍に対して有効だとは言えず、固形腫瘍に対して有効な抗癌剤は未だ数が限られているのが現状である。

【0003】

微生物の発酵産物からも、抗癌剤として使用できる化合物が得られることを期待して、主にin vitroでの細胞毒性を指標としたスクリーニングが行われてきた。そして、数多くの細胞障害性を有する化合物が見出されたが、その多くはin vitroでの細胞障害性が認められるのみで、in vivoで抗癌作用が見出されている化合物は少なく、固形腫瘍に対して有効性が示されている化合物は更に少ない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は微生物の発酵産物より、in vivoで有効で、しかも固形腫瘍に対しても効果が期待できる化合物を見出すことにある。

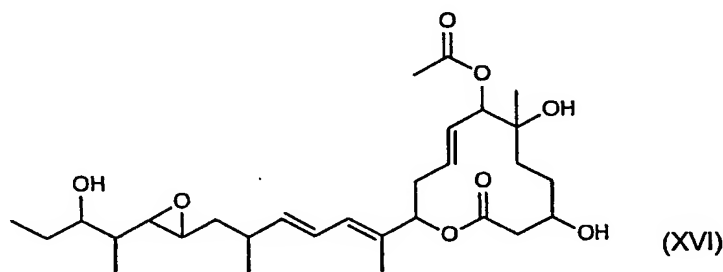
【0005】

【課題を解決するための手段】

癌化は、正常細胞の遺伝子に変異し、正常とは異なった遺伝子が発現することにより引き起こされると考えられている。そこで発明者らは、癌細胞の遺伝子発現を変化させることにより、癌細胞の増殖を抑制できるのではないかと考えた。例えば、癌遺伝子・癌抑制遺伝子の発現を変化させることにより、あるいはcell cycleに關与する遺伝子の発現を変化させることにより、癌細胞の増殖を変化させることが可能であろうと考えられた。

発明者らは、遺伝子発現の変化を起こす化合物、その中でも特に低酸素状態でのVEGF産生を抑制する化合物が、癌による血管新生を抑制し固形腫瘍にも有効なのではないかと考えた。そして微生物の発酵産物より、低酸素刺激U251細胞のVEGF産生を指標としてスクリーニングを行い、in vitroでVEGF産生を抑制するのみならず、in vivoで固形腫瘍の増殖を抑制する新規な12員環マクロライド系化合物11107B（式（XVI））を見出した。

【化39】



さらに11107Bの7,21位の両方を化学的に修飾した化合物（以下、これを7,21位修飾11107B誘導体と称する）がVEGF産生と腫瘍細胞の増殖を抑制する活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

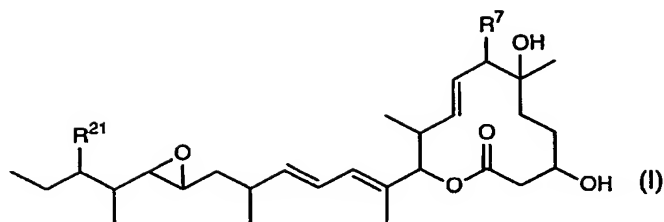
【0006】

すなわち本発明は、

1. 式（I）で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【0007】

【化40】



【0008】

式 (I) 中、R⁷およびR²¹は同一または異なって

- (1) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルコキシ基、
- (2) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキルオキシ基、
- (3) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキルオキシ基、
- (4) R^{CO}CO-O- (式中、R^{CO}は
 - a) 水素原子
 - b) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルキル基、
 - c) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
 - d) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
 - e) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - f) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
 - g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
 - h) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルコキシ基、
 - i) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルコキシ基、
 - j) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリールオキシ基または
 - k) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリールオキシ基を表す)、
- (5) R^{s1}R^{s2}R^{s3}SiO- (式中R^{s1}、R^{s2}、R^{s3}は同一または異なって
 - a) メチル基、
 - b) エチル基、
 - c) i-プロピル基、
 - d) t-ブチル基または

e) フェニル基を表す)、

(6) ハロゲン原子、

(7) $R^{N1}R^{N2}N-R^M-$ (式中、 R^M は

a) 単結合、

b) $-CO-O-$ 、

c) $-SO_2-O-$ 、

d) $-CS-O-$ もしくは

e) $-CO-NR^{N3}-$ (式中、 R^{N3} は水素原子または置換基を有していても良

い C_{1-6} アルキル基を表す)

R^{N1} および R^{N2} は同一または異なって

a) 水素原子、

b) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、

c) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、

d) 置換基を有していても良い脂肪族 C_{2-22} アシル基、

e) 置換基を有していても良い芳香族 C_{7-15} アシル基、

f) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、

g) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、

h) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキル基、

i) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキルスルホニル基

j) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリールスルホニル基または

k) R^{N1} および R^{N2} が一緒になって置換基を有していても良い 3 ないし 8 員環

非芳香族複素環式基を表す)、

(8) $R^{N4}SO_2-O-$ (式中、 R^{N4} は

a) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、

b) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基

c) 置換基を有していてもよい C_{1-22} アルコキシ基、

d) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルコキシ基、

e) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリールオキシ基、

f) 置換基を有していても良い 5 ないし 14 員環ヘテロアリールオキシ基、

g) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキルオキシ基または
 h) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキルオキシ基を
 表す)、

(9) (R^{N5}O)₂PO-O- (式中、R^{N5}は

- a) 置換基を有していてもよいC₁₋₂₂アルキル基、
- b) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
- c) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
- d) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- e) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基または
- f) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基を表す)

(10) (R^{N1}R^{N2}N)₂PO-O- (式中、R^{N1}およびR^{N2}は前記定義に同じ)
)あるいは

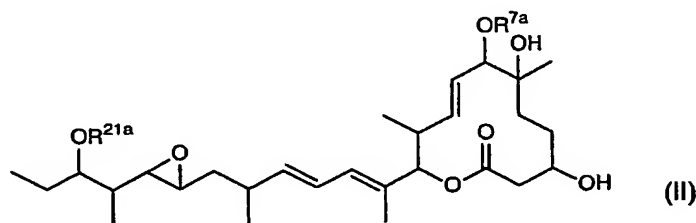
(11) (R^{N1}R^{N2}N)(R^{N5}O)PO-O- (式中、R^{N1}、R^{N2}およびR^{N5}は
 前記定義に同じ)を表す;

ただし、R⁷およびR²¹がともにアセトキシ基またはメトキシ基のいずれかである
 化合物ならびにR⁷およびR²¹の少なくともいずれか一方がアセトキシ基または
 メトキシ基である化合物は除く。

2. 式(II)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩または
 それらの水和物。

【0009】

【化41】



【0010】

式(II)中、R^{7a}およびR^{21a}は同一または異なって

- (1) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルキル基、
- (2) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
- (3) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
- (4) R^{CO}CO- (式中、R^{CO}は
- a) 水素原子、
 - b) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルキル基、
 - c) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
 - d) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
 - e) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - f) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
 - g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
 - h) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルコキシ基、
 - i) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルコキシ基、
 - j) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリールオキシ基または
 - k) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリールオキシ基を表す)、
- (5) R^{am1}R^{am2}N-CO- (式中、R^{am1}およびR^{am2}は同一または異なって
- a) 水素原子、
 - b) 置換基を有していてもよいC₁₋₂₂アルキル基、
 - c) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
 - d) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
 - e) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - f) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
 - g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
 - h) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
 - i) 置換基を有していてもよい3ないし8員環非芳香族複素環式基を表すかまたは
 - j) R^{am1}およびR^{am2}が一緒になって置換基を有していてもよい3ないし8員環非芳香族複素環式基を表す)、

- (6) $R^{am1}R^{am2}N-SO_2-$ (式中、 R^{am1} および R^{am2} は前記定義に同じ)、
(7) $R^{am1}R^{am2}N-CS-$ (式中、 R^{am1} および R^{am2} は前記定義に同じ)、
(8) $R^{am3}O-SO_2-$ (式中、 R^{am3} は
a) 置換基を有していてもよい C_{1-22} アルキル基、
b) 置換基を有していてもよい不飽和 C_{2-22} アルキル基、
c) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、
d) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
e) 置換基を有していてもよい C_{7-22} アラルキル基または
f) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基を表す)

(9) $(R^{am3}O)_2PO-$ (式中、 R^{am3} は前記定義に同じ)、

(10) $(R^{am1}R^{am2}N)_2PO-$ (式中、 R^{am1} および R^{am2} は前記定義に同じ)
)あるいは

(11) $(R^{am1}R^{am2}N)(R^{am3}O)PO-$ (式中、 R^{am1} 、 R^{am2} および R^{am3} は前記定義に同じ)を表す。;

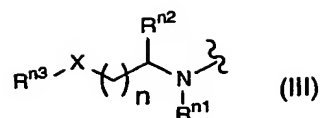
ただし、 R^{7a} および R^{21a} がともにアセチル基またはメチル基のいずれかである化合物ならびに R^{7a} および R^{21a} の少なくともいずれか一方がアセチル基またはメチル基である化合物は除く。

3. 式(II)において、 R^{7a} および R^{21a} は同一または異なって $RCOCO-$ で表され、 RCO が

- A) 水素原子、
- B) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、
- C) 置換基を有していてもよい C_{7-10} アラルキル基、
- D) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- E) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、
- F) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
- G) 置換基を有していてもよい3ないし8員環非芳香族複素環式基
- H) 式(III)

【0011】

【化 4 2】



【0 0 1 2】

(式 (III) 中、

a)

n は 0 ないし 4 の整数を表し、

X は

i) $-\text{CH}R^{n4}-$ 、ii) $-\text{NR}^{n5}-$ 、iii) $-\text{O}-$ 、iv) $-\text{S}-$ 、v) $-\text{SO}-$ またはvi) $-\text{SO}_2-$ を表し、 R^{n1} は

i) 水素原子または

ii) C_{1-6} アルキル基を表し、 R^{n2} は

i) 水素原子または

ii) C_{1-6} アルキル基を表し、 R^{n3} 及び R^{n4} は同一または異なって

i) 水素原子、

ii) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、iii) 置換基を有していてもよい不飽和 C_{2-10} アルキル基、iv) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、

v) 置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、

vi) 置換基を有していてもよい C_{7-10} アラルキル基、vii) 置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、

- viii) 置換基を有していてもよい C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
ix) 置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員環ヘテロアルキル基、
x) 置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基
xi) $-NR^{n6}R^{n7}$ (式中、 R^{n6} 及び R^{n7} は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を表す) または
xii) R^{n3} 及び R^{n4} が一緒になって置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基を表し、

R^{n5} は

- i) 水素原子、
ii) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、
iii) 置換基を有していてもよい不飽和 C_{2-10} アルキル基、
iv) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、
v) 置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
vi) 置換基を有していてもよい C_{7-10} アラルキル基、
vii) 置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、
viii) 置換基を有していてもよい C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
ix) 置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員環ヘテロアルキル基、
x) 置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基または
xi) R^{n3} 及び R^{n5} が一緒になって置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基を表し、

b)

X 、 n 、 R^{n3} 、 R^{n4} 及び R^{n5} は前記定義の基を表し、 R^{n1} 及び R^{n2} は一緒になって置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基を表し

c)

X 、 n 、 R^{n2} 、 R^{n4} 及び R^{n5} は前記定義の基を表し、 R^{n1} 及び R^{n3} は一緒になって置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基を表しあるいは

d)

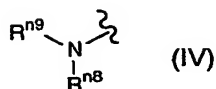
X 、 n 、 R^{n1} 、 R^{n4} 及び R^{n5} は前記定義の基を表し、 R^{n2} 及び R^{n3} は一緒にな

って置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す)で表される基または

I) 式 (IV)

【0013】

【化43】



【0014】

(式 (IV) 中、

R^{n8} 及び R^{n9} は同一または異なって、

i) 水素原子、

ii) C_{1-6} アルキル基、

iii) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、

iv) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、

v) 置換基を有していてもよい C_{7-10} アラルキル基または

vi) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基を表す

)で表される基である化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。;

ただし、 R^{7a} および R^{21a} がともにアセチル基またはメチル基のいずれかである化合物ならびに R^{7a} および R^{21a} の少なくともいずれか一方がアセチル基またはメチル基である化合物は除く。

4. 式 (II) において、 R^{7a} が $RCOCO-$ で表され、 RCO が

(1) 水素原子、

(2) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、

(3) 置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基、

(4) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、

(5) 置換基を有していてもよい C_{7-10} アラルキル基または

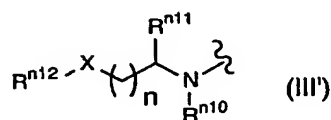
(6) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基で表され

る3に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

5. 式(II)において、 R^{7a} が $RCOCO-$ で表され、 RCO が式(III')

【0015】

【化44】



【0016】

(式(III')中、

a)

n は0ないし4の整数を表し、

X は

(1) $-CHR^{n13}-$ 、

(2) $-NR^{n14}-$ 、

(3) $-O-$ 、

(4) $-S-$ 、

(5) $-SO-$ または

(6) $-SO_2-$ を表し、

R^{n10} 及び R^{n11} は同一または異なって

(1) 水素原子または

(2) C_{1-6} アルキル基を表し、

R^{n12} 及び R^{n13} は同一または異なって

(1) 水素原子、

(2) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、

(3) 置換基を有していてもよい不飽和 C_{2-10} アルキル基、

(4) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、

(5) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、

(6) 置換基を有していてもよい C_{7-10} アラルキル基、

- (7) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
- (8) 置換基を有していてもよいC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
- (9) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- (10) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基、
- (11) -NRⁿ¹⁵Rⁿ¹⁶ (式中、Rⁿ¹⁵及びRⁿ¹⁶は同一または異なって水素原子、置換基を有してもよいC₁₋₆アルキル基を表す) または
- (12) Rⁿ¹²及びRⁿ¹³が一緒になって置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表し、

Rⁿ¹⁴は

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよい不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
- (4) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
- (5) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
- (6) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基、
- (7) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
- (8) 置換基を有していてもよいC₄₋₉シクロアルキルアルキル基
- (9) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- (10) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基または
- (11) Rⁿ¹²及びRⁿ¹⁴が一緒になって置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表し、あるいは

b)

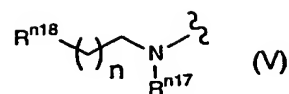
n、X、Rⁿ¹¹、Rⁿ¹³及びRⁿ¹⁴は前記定義の基を表し、Rⁿ¹⁰及びRⁿ¹²が一緒になって置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す) で表される3に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

6. Xが-NRⁿ¹⁴-で表される5に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

7. 式(II)において、R^{7a}がR^{co}CO-で表され、R^{co}が式(V)

【0017】

【化45】



【0018】

(式 (V) 中

n は 0 ないし 4 の整数を表し、

Rⁿ¹⁷ は

- (1) 水素原子、
- (2) メチル基または
- (3) エチル基であり、

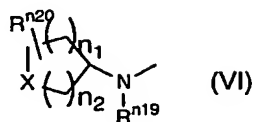
Rⁿ¹⁸ は

- (1) 水素原子
- (2) メチルアミノ基、
- (3) ジメチルアミノ基、
- (4) エチルアミノ基、
- (5) ジエチルアミノ基、
- (6) エチルメチルアミノ基、
- (7) ピリジル基、
- (8) ピロリジン-1-イル基、
- (9) ピペリジン-1-イル基、
- (10) モルホリン-1-イル基または
- (11) 4-メチルピペラジン-1-イル基を表す) で表される 3 に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

8. 式 (II) において、R^{7a} が R^{co}CO- で表され、R^{co} が式 (VI)

【0019】

【化 4 6】



【0020】

(式 (VI) 中、

n_1 及び n_2 は同一あるいは異なって 0 ないし 4 の整数を表し、

X は

- (1) $-\text{CHR}^{n21}-$ 、
- (2) $-\text{NR}^{n22}-$ 、
- (3) $-\text{O}-$ 、
- (4) $-\text{S}-$ 、
- (5) $-\text{SO}-$ または
- (6) $-\text{SO}_2-$ を表し、

R^{n19} は

- (1) 水素原子または
- (2) C_{1-6} アルキル基を表し、

R^{n20} は

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基または
- (4) 置換基を有していてもよい C_{7-10} アラルキル基を表し、

R^{n21} は

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよい不飽和 C_{2-10} アルキル基、
- (4) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、
- (5) 置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
- (6) 置換基を有していてもよい C_{7-10} アラルキル基、

- (7) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
- (8) 置換基を有していてもよいC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
- (9) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- (10) -NRⁿ²³Rⁿ²⁴ (式中、Rⁿ²³及びRⁿ²⁴は同一または異なって水素原子、置換基を有してもよいC₁₋₆アルキル基を表す) または
- (11) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表し

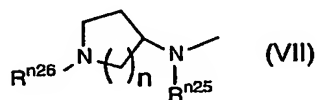
Rⁿ²²は

- (1) 水素原子、
 - (2) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
 - (3) 置換基を有していてもよい不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
 - (4) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
 - (5) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - (6) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基、
 - (7) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
 - (8) 置換基を有していてもよいC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
 - (9) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基または
 - (10) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す
- で表される3に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

9. 式 (II) において、R^{7a}がR^{co}CO-で表され、R^{co}が式 (VII)

【0021】

【化47】



【0022】

(式 (VII) 中、

nは1ないし3を表し、

Rⁿ²⁵は

- (1) 水素原子、
- (2) メチル基または
- (3) エチル基であり、

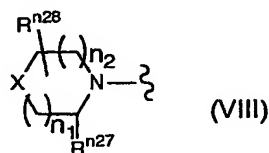
Rⁿ²⁶は

- (1) 水素原子、
- (2) メチル基または
- (3) エチル基を表す) で表される 3 に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

10. 式 (II) において、R^{7a}が R^{co}CO- で表され、R^{co}が式 (VIII)

【0023】

【化48】



【0024】

(式 (VIII) 中、

n₁及びn₂は同一あるいは異なって0ないし4の整数を表し、

Xは

- (1) -CHRⁿ²⁹-,
- (2) -NRⁿ³⁰-,
- (3) -O-,
- (4) -S-,
- (5) -SO-または
- (6) -SO₂-を表し、

Rⁿ²⁷は

- (1) 水素原子または
- (2) C₁₋₆アルキル基を表し、

Rⁿ²⁸は

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基または
- (4) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基を表し、

Rⁿ²⁹は

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよい不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
- (4) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基、
- (5) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
- (6) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
- (7) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基、
- (8) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
- (9) 置換基を有していてもよいC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
- (10) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- (11) -NRⁿ³¹Rⁿ³² (式中、Rⁿ³¹及びRⁿ³²は同一または異なって水素原子、置換基を有してもよいC₁₋₆アルキル基を表す) または
- (12) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表し

Rⁿ³⁰は

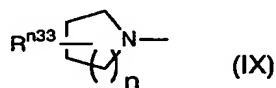
- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよい不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
- (4) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
- (5) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
- (6) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基、
- (7) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
- (8) 置換基を有していてもよいC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、

(9) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアルキル基、
 (10) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す
)で表される3に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

11. 式(II)において、 R^{7a} が $R^{CO}CO-$ で表され、 R^{CO} が式(IX)

【0025】

【化49】



【0026】

(式(IX)中、

n は1ないし3の整数を表し、

R^{n33} は

(1) アミノ基、

(2) メチルアミノ基、

(3) ジメチルアミノ基、

(4) ピロリジン-1-イル基、

(5) ピペリジン-1-イル基、

(6) モルホリン-1-イル基、

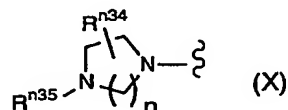
(7) ピロリジン-1-イル-メチルまたは

(8) ピペリジン-1-イル-メチルを表す)で表される3に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

12. 式(II)において、 R^{7a} が $R^{CO}CO-$ で表され、 R^{CO} が式(X)

【0027】

【化50】



【0028】

(式 (X) 中、

n は 1 ないし 3 の整数を表し、

R^{n34} は

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基または
- (4) 置換基を有していてもよい C_{7-10} アラルキル基を表し、

R^{n35} は

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、
- (4) 置換基を有していてもよい 3 ないし 8 員環非芳香族複素環式基、
- (5) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、
- (6) 置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
- (7) 置換基を有していてもよい C_{7-10} アラルキル基、
- (8) 置換基を有していてもよい 5 員環ないし 14 員環ヘテロアラルキル基また

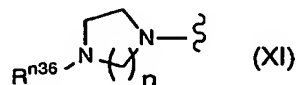
は

(9) 置換基を有していてもよい C_{4-9} シクロアルキルアルキル基を表す) で表される 3 に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

13. 式 (II) において、 R^{7a} が $RCOCO-$ で表され、 RCO が式 (XI)

【0029】

【化51】



【0030】

(式 (XI) 中、

n は 1 ないし 3 の整数を表し、

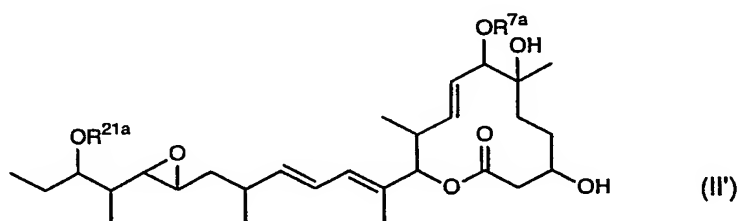
R^{n36} は

- (1) 水素原子、
- (2) ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (3) C_{3-8} シクロアルキル基、
- (4) C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
- (5) C_{7-10} アラルキル基
- (6) ピリジル基
- (7) フェニル基または
- (8) テトラヒドロピラニル基を表す) で表される 3 に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

14. 式 (II') で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【0031】

【化52】

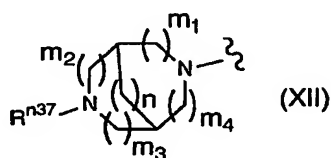


【0032】

[式 (II') において、 R^{7a} は $R^{CO}CO-$ で表され、 R^{CO} が式 (XII)

【0033】

【化53】



【0034】

(式 (XII) 中、

m_1 、 m_2 、 m_3 および m_4 はそれぞれ同一または異なって0または1を表し、

n は1ないし3の整数を表し、

R^{n37} は

- (1) 水素原子、
 - (2) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、
 - (3) 置換基を有していてもよい不飽和 C_{2-10} アルキル基、
 - (4) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、
 - (5) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - (6) 置換基を有していてもよい C_{7-10} アラルキル基、
 - (7) 置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、
 - (8) 置換基を有していてもよい C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
 - (9) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
 - (10) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す
-) で表される基であり、 R^{21a} は

- (1) 置換基を有していてもよい C_{1-22} アルキル基、
- (2) 置換基を有していてもよい不飽和 C_{2-22} アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよい C_{7-22} アラルキル基、
- (4) $RCOCO-$ (式中、 RCO は
 - a) 水素原子、
 - b) 置換基を有していてもよい C_{1-22} アルキル基、
 - c) 置換基を有していてもよい不飽和 C_{2-22} アルキル基、
 - d) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、
 - e) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - f) 置換基を有していてもよい C_{7-22} アラルキル基、
 - g) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
 - h) 置換基を有していてもよい C_{1-22} アルコキシ基、
 - i) 置換基を有していてもよい不飽和 C_{2-22} アルコキシ基、
 - j) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ基または

k) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリールオキシ基を表す)、

(5) $R_{am1}R_{am2}N-CO-$ (式中、 R_{am1} および R_{am2} は同一または異なって

a) 水素原子、

b) 置換基を有していてもよい C_{1-22} アルキル基、

c) 置換基を有していてもよい不飽和 C_{2-22} アルキル基、

d) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、

e) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、

f) 置換基を有していてもよい C_{7-22} アラルキル基、

g) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、

h) 置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、

i) 置換基を有していてもよい3ないし8員環非芳香族複素環式基を表すかまたは

j) R_{am1} および R_{am2} が一緒になって置換基を有していてもよい3ないし8員環非芳香族複素環式基を表す)、

(6) $R_{am1}R_{am2}N-SO_2-$ (式中、 R_{am1} および R_{am2} は前記定義に同じ)、

(7) $R_{am1}R_{am2}N-CS-$ (式中、 R_{am1} および R_{am2} は前記定義に同じ)、

(8) $R_{am3}O-SO_2-$ (式中、 R_{am3} は

a) 置換基を有していてもよい C_{1-22} アルキル基、

b) 置換基を有していてもよい不飽和 C_{2-22} アルキル基、

c) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、

d) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、

e) 置換基を有していてもよい C_{7-22} アラルキル基または

f) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基を表す)

、

(9) $(R_{am3}O)_2PO-$ (式中、 R_{am3} は前記定義に同じ)、

(10) $(R_{am1}R_{am2}N)_2PO-$ (式中、 R_{am1} および R_{am2} は前記定義に同じ)
あるいは

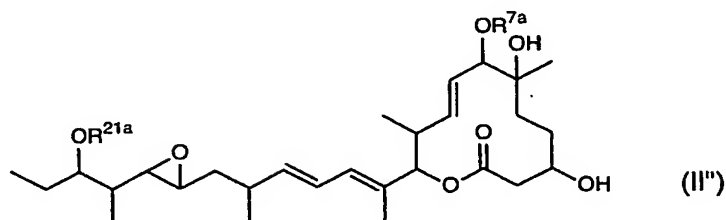
(11) $(R_{am1}R_{am2}N)(R_{am3}O)PO-$ (式中、 R_{am1} 、 R_{am2} および R_{am3}

は前記定義に同じ) で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。 ; ただし、R^{21a}がアセチル基またはメチル基である化合物は除く。]

15. 式(II'') で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【0035】

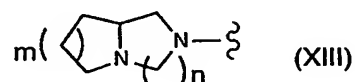
【化54】



[式(II'') において、R^{7a}はR^{CO}CO-で表され、R^{CO}が式(XIII)

【0036】

【化55】



【0037】

(式(XIII) 中、mは1ないし3の整数を表し、nは2ないし3の整数を表す) で表される基であり、R^{21a}は

- (1) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルキル基、
- (2) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
- (3) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
- (4) R^{CO}CO- (式中、R^{CO}は
 - a) 水素原子、
 - b) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルキル基、
 - c) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
 - d) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、

- e) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- f) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
- g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- h) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルコキシ基、
- i) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルコキシ基、
- j) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリールオキシ基または
- k) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリールオキシ基を表す)、

(5) R^{am1}R^{am2}N-CO- (式中、R^{am1}およびR^{am2}は同一または異なって

- a) 水素原子、
- b) 置換基を有していてもよいC₁₋₂₂アルキル基、
- c) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
- d) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
- e) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- f) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
- g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- h) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
- i) 置換基を有していてもよい3ないし8員環非芳香族複素環式基を表すかまたは
- j) R^{am1}およびR^{am2}が一緒になって置換基を有していてもよい3ないし8員環非芳香族複素環式基を表す)、

(6) R^{am1}R^{am2}N-SO₂- (式中、R^{am1}およびR^{am2}は前記定義に同じ)、

(7) R^{am1}R^{am2}N-CS- (式中、R^{am1}およびR^{am2}は前記定義に同じ)、

(8) R^{am3}O-SO₂- (式中、R^{am3}は

- a) 置換基を有していてもよいC₁₋₂₂アルキル基、
- b) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
- c) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
- d) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- e) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基または

f) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアルキル基を表す)

(9) $(R^{am3}O)_2PO-$ (式中、 R^{am3} は前記定義に同じ)、

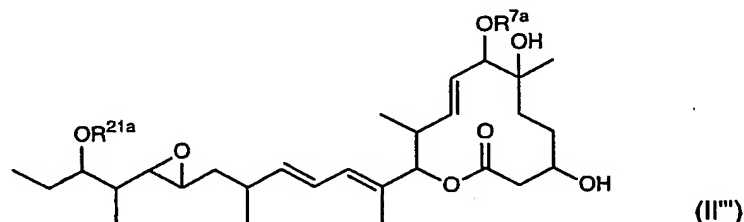
(10) $(R^{am1}R^{am2}N)_2PO-$ (式中、 R^{am1} および R^{am2} は前記定義に同じ) あるいは

(11) $(R^{am1}R^{am2}N)(R^{am3}O)PO-$ (式中、 R^{am1} 、 R^{am2} および R^{am3} は前記定義に同じ) で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。;ただし、 R^{21a} がアセチル基またはメチル基である化合物は除く。]

16. 式 (II''') で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【0038】

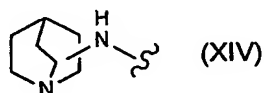
【化56】



[式 (II''') において、 R^{7a} は $RCOCO-$ で表され、 RCO が式 (XIV)

【0039】

【化57】



【0040】

で表される基であり、 R^{21a} は

- (1) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
- (2) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、
- (3) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキル基、

(4) $R^{CO}CO-$ (式中、 R^{CO} は

- a) 水素原子、
- b) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
- c) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、
- d) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- e) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- f) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキル基、
- g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- h) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルコキシ基、
- i) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルコキシ基、
- j) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリールオキシ基または
- k) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリールオキシ基を表す)、

(5) $R^{am1}R^{am2}N-CO-$ (式中、 R^{am1} および R^{am2} は同一または異なって

- a) 水素原子、
- b) 置換基を有していてもよい C_{1-22} アルキル基、
- c) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、
- d) 置換基を有していても良い C_{6-14} アリール基、
- e) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- f) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキル基、
- g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- h) 置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、
- i) 置換基を有していてもよい3ないし8員環非芳香族複素環式基を表すかまたは
- j) R^{am1} および R^{am2} が一緒になって置換基を有していてもよい3ないし8員環非芳香族複素環式基を表す)、

(6) $R^{am1}R^{am2}N-SO_2-$ (式中、 R^{am1} および R^{am2} は前記定義に同じ)、

(7) $R^{am1}R^{am2}N-CS-$ (式中、 R^{am1} および R^{am2} は前記定義に同じ)、

(8) $R^{am3}O-SO_2-$ (式中、 R^{am3} は

- a) 置換基を有していてもよいC₁₋₂₂アルキル基、
- b) 置換基を有していてもよい不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
- c) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
- d) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
- e) 置換基を有していてもよいC₇₋₂₂アラルキル基または
- f) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基を表す)

(9) (R^{am3}O)₂PO- (式中、R^{am3}は前記定義に同じ)、

(10) (R^{am1}R^{am2}N)₂PO- (式中、R^{am1}およびR^{am2}は前記定義に同じ

)あるいは

(11) (R^{am1}R^{am2}N)(R^{am3}O)PO- (式中、R^{am1}、R^{am2}およびR^{am3}は前記定義に同じ)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。;ただし、R^{21a}がアセチル基またはメチル基である化合物は除く。]

17. 式(II)において、R^{21a}がR^{co}CO-で表され、R^{co}が

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基、
- (4) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- (5) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
- (6) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基または
- (7) 置換基を有していてもよい3ないし8員環非芳香族複素環式基で表される

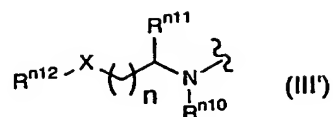
3に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

18. 式(II)において、R^{21a}がR^{co}CO-で表され、R^{co}が

- (1) 式(III')

【0041】

【化 5 8】



【 0 0 4 2】

(式 (III') 中、

a)

n は 0 ないし 4 の整数を表し、

X は

A) $-\text{CHR}^{n13}-$ 、

B) $-\text{NR}^{n14}-$ 、

C) $-\text{O}-$ 、

D) $-\text{S}-$ 、

E) $-\text{SO}-$ または

F) $-\text{SO}_2-$ を表し、

R^{n10} 及び R^{n11} は同一または異なって

A) 水素原子または

B) C_{1-6} アルキル基を表し、

R^{n12} 及び R^{n13} は同一または異なって

A) 水素原子、

B) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、

C) 置換基を有していてもよい不飽和 C_{2-10} アルキル基、

D) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、

E) 置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、

F) 置換基を有していてもよい C_{7-10} アラルキル基、

G) 置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、

H) 置換基を有していてもよい C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、

I) 置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基、

J) 置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基、

K) $-NR^{n15}R^{n16}$ (式中、 R^{n15} 及び R^{n16} は同一または異なって水素原子、置換基を有してもよい C_{1-6} アルキル基を表す) または

L) R^{n12} 及び R^{n13} が一緒になって置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表し、

R^{n14} は

A) 水素原子、

B) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、

C) 置換基を有していてもよい不飽和 C_{2-10} アルキル基、

D) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、

E) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、

F) 置換基を有していてもよい C_{7-10} アラルキル基、

G) 置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、

H) 置換基を有していてもよい C_{4-9} シクロアルキルアルキル基

I) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、

J) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基または

K) R^{n12} 及び R^{n14} が一緒になって置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表し、あるいは

b)

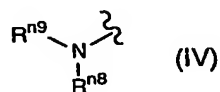
n、X、 R^{n11} 、 R^{n13} 及び R^{n14} は前記定義の基を表し、 R^{n10} 及び R^{n12} が一緒になって置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す

) で表される基または

(2) 式 (IV)

【0043】

【化59】



【0044】

(式 (IV) 中、

Rⁿ⁸及びRⁿ⁹は同一または異なって

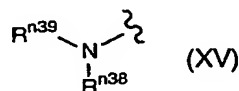
- i) 水素原子、
- ii) C₁₋₆アルキル基、
- iii) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
- iv) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
- v) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基または
- vi) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基を表す

) で表される基である3に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

19. 式(II)において、R^{21a}がR^{co}CO-で表され、R^{co}が式(XV)

【0045】

【化60】



【0046】

(式(XV)中

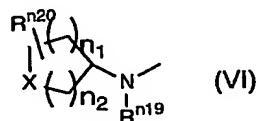
Rⁿ³⁸及びRⁿ³⁹は同一または異なって

- (1) 水素原子、
- (2) メチル基、
- (3) エチル基または
- (4) フェニル基を表す) で表される3に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

20. 式(II)において、R^{21a}がR^{co}CO-で表され、R^{co}が式(VI)

【0047】

【化61】



【0048】

(式 (VI) 中、

n_1 及び n_2 は同一あるいは異なって 0 ないし 4 の整数を表し、

X は

- (1) $-\text{CHR}^{n21}-$ 、
- (2) $-\text{NR}^{n22}-$ 、
- (3) $-\text{O}-$ 、
- (4) $-\text{S}-$ 、
- (5) $-\text{SO}-$ または
- (6) $-\text{SO}_2-$ を表し、

R^{n19} は

- (1) 水素原子または
- (2) C_{1-6} アルキル基を表し、

R^{n20} は

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基または
- (4) 置換基を有していてもよい C_{7-10} アラルキル基を表し、

R^{n21} は

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよい不飽和 C_{2-10} アルキル基、
- (4) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、
- (5) 置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
- (6) 置換基を有していてもよい C_{7-10} アラルキル基、
- (7) 置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、
- (8) 置換基を有していてもよい C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
- (9) 置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基、
- (10) $-\text{NR}^{n23}\text{R}^{n24}$ (式中、 R^{n23} 及び R^{n24} は同一または異なって水素原子

、置換基を有してもよいC₁₋₆アルキル基を表す) または

(11) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表し

Rⁿ²²は

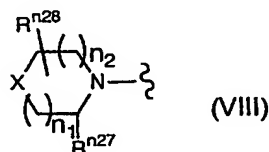
- (1) 水素原子、
 - (2) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
 - (3) 置換基を有していてもよい不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
 - (4) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
 - (5) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - (6) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基、
 - (7) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
 - (8) 置換基を有していてもよいC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
 - (9) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基または
 - (10) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す
- で表される3に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

21. 式(II)において、R^{21a}がR^{co}CO-で表され、R^{co}が式(VIII)

)

【0049】

【化62】



(式(VIII)中、

n₁及びn₂は同一あるいは異なって0ないし4の整数を表し、

Xは

- (1) -CHRⁿ²⁹-,
- (2) -NRⁿ³⁰-,

- (3) -O-
- (4) -S-
- (5) -SO-または
- (6) -SO₂-を表し、

Rⁿ²⁷は

- (1) 水素原子または
- (2) C₁₋₆アルキル基を表し、

Rⁿ²⁸は

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基または
- (4) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基を表し、

Rⁿ²⁹は

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよい不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
- (4) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基、
- (5) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
- (6) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
- (7) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基、
- (8) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
- (9) 置換基を有していてもよいC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
- (10) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- (11) -NRⁿ³¹Rⁿ³² (式中、Rⁿ³¹及びRⁿ³²は同一または異なって水素原子、置換基を有してもよいC₁₋₆アルキル基を表す) または
- (12) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表し、

Rⁿ³⁰は

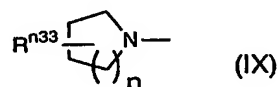
- (1) 水素原子、

- (2) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
 - (3) 置換基を有していてもよい不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
 - (4) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
 - (5) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - (6) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基、
 - (7) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
 - (8) 置換基を有していてもよいC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
 - (9) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
 - (10) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す)
- で表される3に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

22. 式(II)において、R^{21a}がR^{co}CO-で表され、R^{co}が式(IX)

【0050】

【化63】



【0051】

(式(IX)中、

nは1ないし3の整数を表し、

Rⁿ³³は

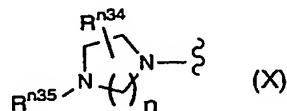
- (1) アミノ基、
- (2) メチルアミノ基、
- (3) ジメチルアミノ基、
- (4) ピロリジン-1-イル基、
- (5) ピペリジン-1-イル基、
- (6) モルホリン-1-イル基、
- (7) ピロリジン-1-イル-メチルまたは
- (8) ピペリジン-1-イル-メチルを表す) で表される3に記載の化合物、も

しくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

23. 式 (II) において、 R^{21a} が $RCOCO-$ で表され、 RCO が式 (X)

【0052】

【化64】



【0053】

(式 (X) 中、

n は1ないし3の整数を表し、

R^{n34} は

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基または
- (4) 置換基を有していてもよい C_{7-10} アラルキル基を表し、

R^{n35} は

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、
- (4) 置換基を有していてもよい3ないし8員環非芳香族複素環式基、
- (5) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、
- (6) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
- (7) 置換基を有していてもよい C_{7-10} アラルキル基、
- (8) 置換基を有していてもよい5員環ないし14員環ヘテロアラルキル基また

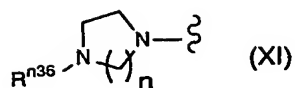
は

(9) 置換基を有していてもよい C_{4-9} シクロアルキルアルキル基を表す)で表される3に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

24. 式 (II) において、 R^{7a} が $RCOCO-$ で表され、 RCO が式 (XI)

【0054】

【化65】



【0055】

(式 (XI) 中、

n は 1 ないし 3 の整数を表し、

Rn36 は

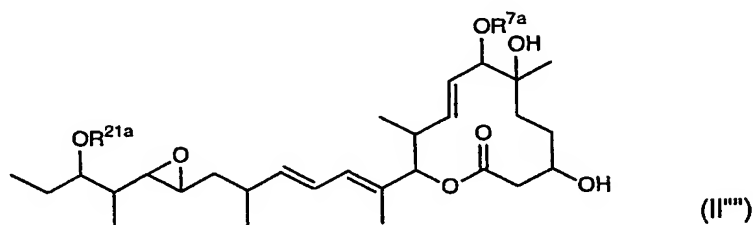
(1) 水素原子または

(2) C₁-6 アルキル基を表す) で表される 3 に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

25. 式 (II'') で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【0056】

【化66】

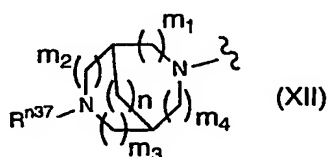


【0057】

[式 (II'') において、R21a は RCOCO- で表され、RCO が式 (XII)

【0058】

【化67】



【0059】

(式 (XII) 中、

 m_1 、 m_2 、 m_3 および m_4 はそれぞれ同一または異なって0または1を表し、 n は1ないし3の整数を表し、 R_{n37} は

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよい不飽和 C_{2-10} アルキル基、
- (4) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、
- (5) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
- (6) 置換基を有していてもよい C_{7-10} アラルキル基、
- (7) 置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、
- (8) 置換基を有していてもよい C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
- (9) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- (10) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す

)で表される基であり、 R^{7a} は

- (1) 置換基を有していてもよい C_{1-22} アルキル基、
- (2) 置換基を有していてもよい不飽和 C_{2-22} アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよい C_{7-22} アラルキル基、
- (4) $R^{CO}CO-$ (式中、 R^{CO} は
 - a) 水素原子、
 - b) 置換基を有していてもよい C_{1-22} アルキル基、
 - c) 置換基を有していてもよい不飽和 C_{2-22} アルキル基、
 - d) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、
 - e) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - f) 置換基を有していてもよい C_{7-22} アラルキル基、
 - g) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
 - h) 置換基を有していてもよい C_{1-22} アルコキシ基、
 - i) 置換基を有していてもよい不飽和 C_{2-22} アルコキシ基、

- j) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリールオキシ基または
k) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリールオキシ基を表す)、

(5) R^{am1}R^{am2}N-CO- (式中、R^{am1}およびR^{am2}は同一または異なって

- a) 水素原子、
b) 置換基を有していてもよいC₁₋₂₂アルキル基、
c) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
d) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
e) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
f) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
h) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
i) 置換基を有していてもよい3ないし8員環非芳香族複素環式基を表すかまたは

j) R^{am1}およびR^{am2}が一緒になって置換基を有していてもよい3ないし8員環非芳香族複素環式基を表す)、

(6) R^{am1}R^{am2}N-SO₂- (式中、R^{am1}およびR^{am2}は前記定義に同じ)、

(7) R^{am1}R^{am2}N-CS- (式中、R^{am1}およびR^{am2}は前記定義に同じ)、

(8) R^{am3}O-SO₂- (式中、R^{am3}は

- a) 置換基を有していてもよいC₁₋₂₂アルキル基、
b) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
c) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
d) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
e) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基または
f) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基を表す)

(9) (R^{am3}O)₂PO- (式中、R^{am3}は前記定義に同じ)、

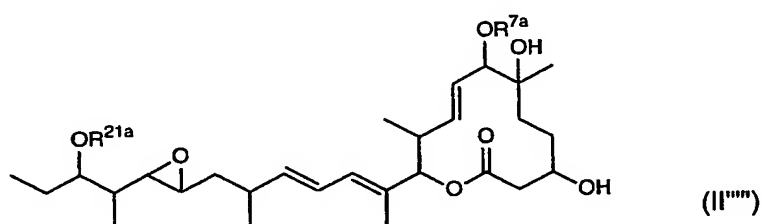
(10) (R^{am1}R^{am2}N)₂PO- (式中、R^{am1}およびR^{am2}は前記定義に同じ)
)あるいは

(11) ($R^{am1}R^{am2}N$) ($R^{am3}O$) $PO-$ (式中、 R^{am1} 、 R^{am2} および R^{am3} は前記定義に同じ) で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。；ただし、 R^{7a} がアセチル基またはメチル基である化合物は除く。]

26. 式 (II''''') で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【0060】

【化68】

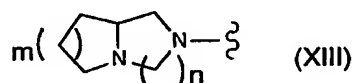


【0061】

[式 (II''''') において、 R^{21a} は $R^{CO}CO-$ で表され、 R^{CO} が式 (XIII)

【0062】

【化69】



【0063】

(式 (XIII) 中、 m は1ないし3の整数を表し、 n は2ないし3の整数を表す) で表される基であり、 R^{7a} は

- (1) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、
- (2) 置換基を有していても良い不飽和 C_{2-22} アルキル基、
- (3) 置換基を有していても良い C_{7-22} アラルキル基、
- (4) $R^{CO}CO-$ (式中、 R^{CO} は
 - a) 水素原子、
 - b) 置換基を有していても良い C_{1-22} アルキル基、

- c) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
- d) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
- e) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- f) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
- g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- h) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルコキシ基、
- i) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルコキシ基、
- j) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリールオキシ基または
- k) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリールオキシ基を表す)、

(5) R_{am1}R_{am2}N-CO- (式中、R_{am1}およびR_{am2}は同一または異なって

- a) 水素原子、
- b) 置換基を有していてもよいC₁₋₂₂アルキル基、
- c) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
- d) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
- e) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
- f) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
- g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- h) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
- i) 置換基を有していてもよい3ないし8員環非芳香族複素環式基を表すかまたは

j) R_{am1}およびR_{am2}が一緒になって置換基を有していてもよい3ないし8員環非芳香族複素環式基を表す)、

(6) R_{am1}R_{am2}N-SO₂- (式中、R_{am1}およびR_{am2}は前記定義に同じ)、

(7) R_{am1}R_{am2}N-CS- (式中、R_{am1}およびR_{am2}は前記定義に同じ)、

(8) R_{am3}O-SO₂- (式中、R_{am3}は

- a) 置換基を有していてもよいC₁₋₂₂アルキル基、
- b) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
- c) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、

- d) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
 e) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基または
 f) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基を表す)

(9) (R^{am3}O)₂PO- (式中、R^{am3}は前記定義に同じ)、

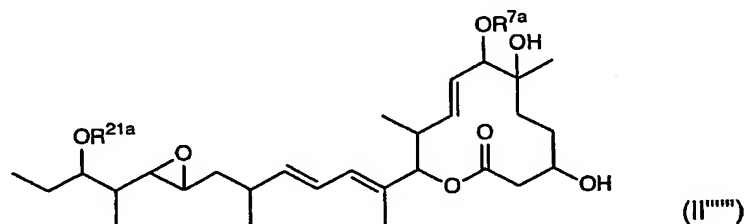
(10) (R^{am1}R^{am2}N)₂PO- (式中、R^{am1}およびR^{am2}は前記定義に同じ)
)あるいは

(11) (R^{am1}R^{am2}N)(R^{am3}O)PO- (式中、R^{am1}、R^{am2}およびR^{am3}は前記定義に同じ)で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。；ただし、R^{7a}がアセチル基またはメチル基である化合物は除く。]

27. 式(II''''')で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

【0064】

【化70】

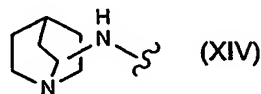


【0065】

[式(II''''')において、R^{21a}はR^{co}CO-で表され、R^{co}が式(XIV)

【0066】

【化71】



【0067】

で表される基であり、R^{7a}は

- (1) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルキル基、
(2) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
(3) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
(4) R^{CO}CO- (式中、R^{CO}は
a) 水素原子、
b) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルキル基、
c) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
d) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
e) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
f) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
h) 置換基を有していても良いC₁₋₂₂アルコキシ基、
i) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルコキシ基、
j) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリールオキシ基または
k) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリールオキシ基を表す)、

- (5) R^{am1}R^{am2}N-CO- (式中、R^{am1}およびR^{am2}は同一または異なって

- a) 水素原子、
b) 置換基を有していてもよいC₁₋₂₂アルキル基、
c) 置換基を有していても良い不飽和C₂₋₂₂アルキル基、
d) 置換基を有していても良いC₆₋₁₄アリール基、
e) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアリール基、
f) 置換基を有していても良いC₇₋₂₂アラルキル基、
g) 置換基を有していても良い5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
h) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
i) 置換基を有していてもよい3ないし8員環非芳香族複素環式基を表すかまたは
j) R^{am1}およびR^{am2}が一緒になって置換基を有していてもよい3ないし8員環非芳香族複素環式基を表す)、

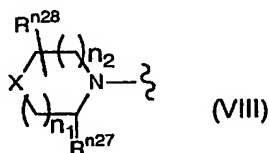
- (6) $R^{am1}R^{am2}N-SO_2-$ (式中、 R^{am1} および R^{am2} は前記定義に同じ)、
 (7) $R^{am1}R^{am2}N-CS-$ (式中、 R^{am1} および R^{am2} は前記定義に同じ)、
 (8) $R^{am3}O-SO_2-$ (式中、 R^{am3} は
 a) 置換基を有していてもよい C_{1-22} アルキル基、
 b) 置換基を有していてもよい不飽和 C_{2-22} アルキル基、
 c) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、
 d) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
 e) 置換基を有していてもよい C_{7-22} アラルキル基または
 f) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基を表す)

- (9) $(R^{am3}O)_2PO-$ (式中、 R^{am3} は前記定義に同じ)、
 (10) $(R^{am1}R^{am2}N)_2PO-$ (式中、 R^{am1} および R^{am2} は前記定義に同じ)
) あるいは
 (11) $(R^{am1}R^{am2}N)(R^{am3}O)PO-$ (式中、 R^{am1} 、 R^{am2} および R^{am3} は前記定義に同じ) で表される化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。；ただし、 R^{7a} がアセチル基またはメチル基である化合物は除く。]

28. 式 (II) において、 R^{7a} が $R^{co(7a)}CO-$ で表され、 $R^{co(7a)}$ が式 (VIII)

【0068】

【化72】



【0069】

(式 (VIII) 中、

n_1 及び n_2 は同一あるいは異なって0ないし4の整数を表し、

Xは

- (1) $-\text{CHR}^{n29}-$ 、
- (2) $-\text{NR}^{n30}-$ 、
- (3) $-\text{O}-$ 、
- (4) $-\text{S}-$ 、
- (5) $-\text{SO}-$ または
- (6) $-\text{SO}_2-$ を表し、

R^{n27} は

- (1) 水素原子または
- (2) C_{1-6} アルキル基を表し、

R^{n28} は

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基または
- (4) 置換基を有していてもよい C_{7-10} アラルキル基を表し、

R^{n29} は

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよい不飽和 C_{2-10} アルキル基、
- (4) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
- (5) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、
- (6) 置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員環ヘテロアリール基、
- (7) 置換基を有していてもよい C_{7-10} アラルキル基、
- (8) 置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、
- (9) 置換基を有していてもよい C_{4-9} シクロアルキルアルキル基、
- (10) 置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員環ヘテロアラルキル基、
- (11) $-\text{NR}^{n31}\text{R}^{n32}$ (式中、 R^{n31} 及び R^{n32} は同一または異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を表す) または
- (12) 置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員環非芳香族複素環式基を表し、

Rⁿ³⁰は

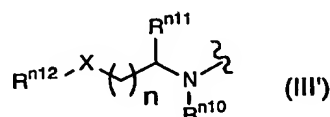
- (1) 水素原子、
 - (2) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
 - (3) 置換基を有していてもよい不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
 - (4) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
 - (5) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - (6) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基、
 - (7) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
 - (8) 置換基を有していてもよいC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
 - (9) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
 - (10) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す
-)で表され、

R^{21a}がR^{co(21a)}CO-で表され、R^{co(21a)}が

- (1) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
- (2) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
- (3) 置換基を有していてもよい3ないし8員環非芳香族複素環式基、
- (4) 式(III')

【0070】

【化73】



【0071】

(式(III')中、

a)

nは0ないし4の整数を表し、

Xは

- A) -CHRⁿ¹³-,
- B) -NRⁿ¹⁴-,

- C) -O-
- D) -S-
- E) -SO-または
- F) -SO₂-を表し、

Rⁿ¹⁰及びRⁿ¹¹は同一または異なって

- A) 水素原子または
- B) C₁₋₆アルキル基を表し、

Rⁿ¹²及びRⁿ¹³は同一または異なって

- A) 水素原子、
- B) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
- C) 置換基を有していてもよい不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
- D) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
- E) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
- F) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基、
- G) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
- H) 置換基を有していてもよいC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
- I) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- J) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基、
- K) -NRⁿ¹⁵Rⁿ¹⁶ (式中、Rⁿ¹⁵及びRⁿ¹⁶は同一または異なって水素原子、

置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基を表す) または

L) Rⁿ¹²及びRⁿ¹³が一緒になって置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表し、

Rⁿ¹⁴は

- A) 水素原子、
- B) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
- C) 置換基を有していてもよい不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
- D) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
- E) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
- F) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基、

G) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
 H) 置換基を有していてもよいC₄₋₉シクロアルキルアルキル基
 I) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアルキル基、
 J) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基または
 K) Rⁿ¹²及びRⁿ¹⁴が一緒になって置換基を有していてもよい5ないし14員
 環非芳香族複素環式基を表し、あるいは

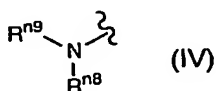
b)

n、X、Rⁿ¹¹、Rⁿ¹³及びRⁿ¹⁴は前記定義の基を表し、Rⁿ¹⁰及びRⁿ¹²が一緒
 になって置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す
)で表される基、

(5) 式 (IV)

【0072】

【化74】



【0073】

(式 (IV) 中、

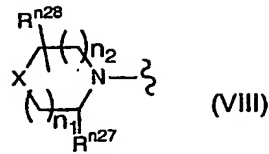
Rⁿ⁸及びRⁿ⁹は同一または異なって

- i) 水素原子、
 - ii) C₁₋₆アルキル基、
 - iii) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
 - iv) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - v) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基または
 - vi) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基を表す
-)で表される基または

(6) 式 (VIII)

【0074】

【化75】



【0075】

(式 (VIII) 中、

n_1 及び n_2 は同一あるいは異なって 0 ないし 4 の整数を表し、

X は

- (1) $-\text{CHR}^{n29}-$ 、
- (2) $-\text{NR}^{n30}-$ 、
- (3) $-\text{O}-$ 、
- (4) $-\text{S}-$ 、
- (5) $-\text{SO}-$ または
- (6) $-\text{SO}_2-$ を表し、

R^{n27} は

- (1) 水素原子または
- (2) C_{1-6} アルキル基を表し、

R^{n28} は

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基または
- (4) 置換基を有していてもよい C_{7-10} アラルキル基を表し、

R^{n29} は

- (1) 水素原子、
- (2) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、
- (3) 置換基を有していてもよい不飽和 C_{2-10} アルキル基、
- (4) 置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、
- (5) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、

- (6) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
- (7) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基、
- (8) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
- (9) 置換基を有していてもよいC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
- (10) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
- (11) -NRⁿ³¹Rⁿ³² (式中、Rⁿ³¹及びRⁿ³²は同一または異なって水素原子、置換基を有してもよいC₁₋₆アルキル基を表す) または
- (12) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表し

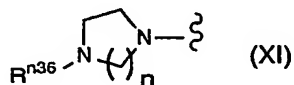
Rⁿ³⁰は

- (1) 水素原子、
 - (2) 置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、
 - (3) 置換基を有していてもよい不飽和C₂₋₁₀アルキル基、
 - (4) 置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール基、
 - (5) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、
 - (6) 置換基を有していてもよいC₇₋₁₀アラルキル基、
 - (7) 置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、
 - (8) 置換基を有していてもよいC₄₋₉シクロアルキルアルキル基、
 - (9) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、
 - (10) 置換基を有していてもよい5ないし14員環非芳香族複素環式基を表す
-) で表される基である3に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

29. 式(II)において、R^{7a}がR^{co(7a)}CO-で表され、R^{co(7a)}が式(XI)

【0076】

【化76】



【0077】

(式 (XI) 中、

n は 1 ないし 3 の整数を表し、

R^{n36} は

(1) 水素原子または

(2) C_{1-6} アルキル基を表す) で表され、

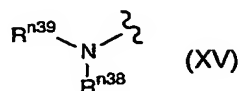
R^{21a} が $R^{co(21a)}CO-$ で表され、 $R^{co(21a)}$ が

(1) フェニル基、

(2) 式 (XV)

【0078】

【化77】



【0079】

(式 (XV) 中

R^{n38} 及び R^{n39} は同一または異なって

(1) 水素原子、

(2) メチル基、

(3) エチル基または

(4) フェニル基を表す) で表される 3 に記載の化合物、もしくはその薬理学上許容される塩またはそれらの水和物。

30. 1 から 29 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする医薬。

31. 1 から 29 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする医薬組成物。

32. 遺伝子発現制御が有効な疾患に対する予防・治療剤としての 30 に記載の医薬。

33. VEGF 産生抑制作用が有効な疾患に対する予防・治療剤としての 30 に

記載の医薬。

34. 血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤としての30に記載の医薬。

35. 血管新生阻害剤としての30記載の医薬。

36. 抗腫瘍剤としての30記載の医薬。

37. 血管腫治療剤としての30記載の医薬。

38. 癌転移抑制剤としての30記載の医薬。

39. 網膜血管新生症治療剤または糖尿病性網膜症治療剤としての30記載の医薬。

40. 炎症性疾患治療剤としての30記載の医薬。

41. 変形性関節炎、リウマチ性関節炎、乾せん、または遅延性過敏反応からなる炎症性疾患のための治療剤としての30記載の医薬。

42. アテローム性動脈硬化症治療剤としての30記載の医薬。

43. 固形腫瘍治療剤としての30記載の医薬。

44. 固形腫瘍が肺癌、脳腫瘍細胞、乳癌、前立腺癌、卵巢癌細胞、大腸癌、メラノーマである43に記載の医薬。

45. 白血病治療剤としての30に記載の医薬。

46. 遺伝子発現制御に基づく抗腫瘍剤としての30記載の医薬。

47. VEGF産生抑制作用に基づく抗腫瘍剤としての30記載の医薬。

48. 血管新生阻害作用に基づく抗腫瘍剤としての30記載の医薬。

49. 30に記載の医薬の薬理学上有効量を患者に投与して遺伝子発現制御が有効な疾患を予防・治療する方法。

50. 30に記載の医薬の薬理学上有効量を患者に投与してVEGF産生抑制作用が有効な疾患を予防・治療する方法。

51. 30に記載の医薬の薬理学上有効量を患者に投与して血管新生阻害作用が有効な疾患を予防・治療する方法。

52. 1から29のいずれか一項に記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の、遺伝子発現制御が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造のための使用。

53. 1 から 29 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の、VEGF産生抑制作用が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造のための使用。

54. 1 から 29 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の、血管新生抑制作用が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造のための使用。

55. 1 から 29 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはそれらの薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の、固形腫瘍に対する予防・治療剤の製造のための使用、
に関する。

【0080】

本発明化合物を生産するために使用する菌として次の寄託菌株が使用できる。
菌株は日本国305-8566茨城県つくば市東1丁目1番地1 中央第6在の独立行政法人産業技術総合研究所、特許生物寄託センター (IPOD) に国際寄託した。

Streptomyces sp. Mer-11107はFERM P-18144として日本国305-8566 茨城県つくば市東1丁目1番3号在の工業技術院生命工学工業技術研究所に寄託した。さらに日本国305-8566茨城県つくば市東1丁目1番地1 中央第6在の独立行政法人産業技術総合研究所、特許生物寄託センター (IPOD) において、これを国際寄託FERM BP-7812に移管した。

他に、Streptomyces sp. A-1532、Streptomyces sp. A-1533およびStreptomyces sp. A-1534も日本国305-8566茨城県つくば市東1丁目1番地1 中央第6在の独立行政法人産業技術総合研究所、特許生物寄託センター (IPOD) にそれぞれFERM BP-7849、FERM BP-7850およびFERM BP-7851として国際寄託した。

以下に本願明細書において記載する用語、記号等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

【0081】

本願明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがある、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光

学異性体、回転異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一であってもまたは結晶形混合物であってもよい。本発明にかかる化合物 (I) またはその塩は、無水物であっても水和物であってもよく、いずれも本発明に含まれる。本発明にかかる化合物 (I) が生体内で分解されて生じる代謝物、ならびに、本発明にかかる化合物 (I) またはその塩のプロドラッグも本発明に包含される。

【0082】

本願明細書において用いる「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

【0083】

本願明細書において用いる「C₁₋₂₂アルキル基」とは、炭素数が1ないし22個の直鎖または分枝状アルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、n-ヘキシル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1-プロピルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、n-ヘプチル基、n-オクチル基、n-ノニル基、n-デシル基等があげられ、好ましくは炭素数が1ないし6個の直鎖または分枝状アルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等である。

【0084】

本願明細書において用いる「不飽和C₂₋₂₂アルキル基」とは、炭素数2ないし22個の直鎖または分枝状アルケニル基、あるいは炭素数が2ないし22個の直鎖または分枝状アルキニル基を示し、例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、1, 3-ヘキサンジエニル基、1, 5-ヘキサンジエニル基、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチル-1-プロピニル基、1-エチニル-2-プロピニル基、2-メチル-3-ブチニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、1, 3-ヘキサンジインイル基、1, 5-ヘキサンジインイル基等があげられ、好ましくは炭素数2ないし10個の直鎖または分枝状アルケニル基、あるいは炭素数が2ないし10個の直鎖または分枝状アルキニル基を示し、例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基等である。

【0085】

本願明細書において用いる「C₆₋₁₄アリール基」とは、6ないし14個の炭素原子で構成された芳香族炭化水素環式基を意味し、単環式基、ならびに、二環式基、三環式基等の縮合環も含まれる。例えば、フェニル基、インデニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、インダセニル基、アセナフチル基、フルオレニル基、フェナレニル基、フェナントレニル基、アントラセニル基等があげられ、好ましくはフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基である。

【0086】

本願明細書における「5ないし14員環ヘテロアリール基」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群より選ばれる複素原子を1個以上含んでなる単環式、二環式または三環式の5ないし14員芳香族複素環式基をいう。好適な例をあげると、含窒素芳香族複素環式基としてはピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基

、ベンゾトリアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンツイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、プリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、アクリジニル基、フェナントリジニル基、カルバゾリル基、カルバゾリニル基、ペリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナシニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリジニル基、ピラゾロピリジニル基、等；含硫黄芳香族複素環式基としてはチエニル基、ベンゾチエニル基等；含酸素芳香族複素環式基としてはフリル基、ピラニル基、シクロペンタピラニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基等；2個以上の異種複素原子を含んでなる芳香族複素環式基としてはチアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズチアジアゾリル基、フェノチアジニル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、フェノキサジニル基、オキサゾリル基、イソキサゾイル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基等があげられ、好ましくはチエニル基、フリル基、ピリジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基である。

【0087】

本願明細書において用いる「3ないし14員環非芳香族複素環式基」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる複素原子を1個以上含んでいても良い単環式、二環式または三環式の3ないし14員環非芳香族複素環式基をいう。好適な例をあげると、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピロリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ホモピペリジニル基、ホモピペラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリジニル基、モルホリル基、チオモルホリル基、イミダゾリニル基、オキサゾリニル基、キヌクリジニル基、テトラヒドロフラン-イル基、テトラヒドロチオフェン-イル基等があげられる。また、当該非芳香族複素環式基には、ピリドン環から誘導される基や、非芳香族性の縮合環（例えばフタルイミド環、スクシンイミド環等から誘導される基）も含まれる。

【0088】

本願明細書において用いる「C₇₋₂₂アラルキル基」とは、前記定義の「C₁₋₂₂アルキル基」において、置換可能な部分が前記定義の「C₆₋₁₄アリール基」で置換された基を意味し、具体的には例えばベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基等があげられ、好ましくは炭素数7ないし10個のアラルキル基であり、例えばベンジル基、フェネチル基等である。

【0089】

本願明細書において用いる「5ないし14員環ヘテロアラルキル基」とは、前記定義の「C₁₋₂₂アルキル基」において、置換可能な部分が前記定義の「5ないし14員環ヘテロアリール基」で置換された基を意味し、具体的には例えばチエニルメチル基、フリルメチル基、ピリジルメチル基、ピリダジルメチル基、ピリミジルメチル基、ピラジルメチル基等があげられる。

【0090】

本願明細書において用いる「C₃₋₈シクロアルキル基」とは、3ないし8個の炭素原子で構成されたシクロアルキル基を示し、好適な基としてはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等があげられる。

【0091】

本願明細書において用いる「C₄₋₉シクロアルキルアルキル基」とは、前記定義の「C₁₋₂₂アルキル基」において、置換可能な部分が前記定義の「C₃₋₈シクロアルキル基」で置換された基を意味し、具体的には例えばシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、シクロオクチルメチル基等があげられる。

【0092】

本願明細書において用いる「C₁₋₂₂アルコキシ基」とは、前記定義の「C₁₋₂₂アルキル基」において、その末端に酸素原子が結合した基を意味し、好適な基としてはメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、iso-プロポキシ基、n-ブトキシ基、iso-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ

基、*n*-ペンチルオキシ基、*i*so-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、*n*-ヘキソキシ基、*i*so-ヘキソキシ基、1, 1-ジメチルプロピルオキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、1-メチル-2-エチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 2, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、2-メチルペントキシ基、3-メチルペントキシ基、ヘキシルオキシ基等があげられる。

【0093】

本願明細書において用いる「不飽和C₂₋₂₂アルコキシ基」とは、前記定義の「不飽和C₂₋₂₂アルキル基」において、その末端に酸素原子が結合した基を意味し、好適な基としては例えばビニロキシ基、アリロキシ基、1-プロペニルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、2-メチル-1-プロペニルオキシ基、2-メチル-2-プロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、1-ペンテニルオキシ基、1-ヘキセニルオキシ基、1, 3-ヘキサンジエニルオキシ基、1, 5-ヘキサンジエニルオキシ基、プロパルギルオキシ基、2-ブチニルオキシ基等があげられる。

【0094】

本願明細書において用いる「C₆₋₁₄アリールオキシ基」とは、前記定義の「C₆₋₁₄アリール基」において、その末端に酸素原子が結合した基を意味し、具体的には例えばフェニルオキシ基、インデニルオキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基、アズレニルオキシ基、ヘプタレニルオキシ基、インダセニルオキシ基、アセナフチルオキシ基、フルオレニルオキシ基、フェナレニルオキシ基、フェナントレニルオキシ基、アントラセニルオキシ基等があげられる。

【0095】

本願明細書において用いる「C₇₋₂₂アラルキルオキシ基」とは、前記定義の「C₇₋₂₂アラルキル基」において、その末端に酸素原子が結合した基を意味し、具

体的には例えばベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基、4-フェニルブチルオキシ基、1-ナフチルメチルオキシ基、2-ナフチルメチルオキシ基等があげられる。

【0096】

本願明細書において用いる「5ないし14員環ヘテロアラキルオキシ基」とは、前記定義の「5ないし14員環ヘテロアラキル基」において、その末端に酸素原子が結合した基を意味し、具体的には例えばチエニルメチルオキシ基、フリルメチルオキシ基、ピリジルメチルオキシ基、ピリダジルメチルオキシ基、ピリミジルメチルオキシ基、ピラジルメチルオキシ基等があげられる。

【0097】

本願明細書において用いる「5ないし14員環ヘテロアリールオキシ基」とは、前記定義の「5ないし14員環ヘテロアリール基」において、その末端に酸素原子が結合した基を意味し、具体的には例えばピロリルオキシ基、ピリジルオキシ基、ピリダジニルオキシ基、ピリミジニルオキシ基、ピラジニルオキシ基、トリアゾリルオキシ基、テトラゾリルオキシ基、ベンゾトリアゾリルオキシ基、ピラゾリルオキシ基、イミダゾリルオキシ基、ベンツイミダゾリルオキシ基、インドリルオキシ基、イソインドリルオキシ基、インドリジニルオキシ基、プリニルオキシ基、インダゾリルオキシ基、キノリルオキシ基、イソキノリルオキシ基、キノリジルオキシ基、フタラジルオキシ基、ナフチリジニルオキシ基、キノキサリルオキシ基、キナゾリニルオキシ基、シンノリニルオキシ基、プテリジニルオキシ基、イミダゾトリアジニルオキシ基、ピラジノピリダジニルオキシ基、アクリジニルオキシ基、フェナントリジニルオキシ基、カルバゾリルオキシ基、カルバゾリニルオキシ基、ペリミジニルオキシ基、フェナントロリニルオキシ基、フェナシニルオキシ基、イミダゾピリジニルオキシ基、イミダゾピリミジニルオキシ基、ピラゾロピリジニルオキシ基、ピラゾロピリジニルオキシ基、チエニルオキシ基、ベンゾチエニルオキシ基、フリルオキシ基、ピラニルオキシ基、シクロペンタピラニルオキシ基、ベンゾフリルオキシ基、イソベンゾフリルオキシ基、チアゾリルオキシ基、イソチアゾリルオキシ基、ベンゾチアゾリルオキシ基、ベンズチアジニルオキシ基、フェノチアジニルオキシ基、イソキサゾリルオキシ

シ基、フラザニルオキシ基、フェノキサジニルオキシ基、オキサゾリルオキシ基、イソキサゾイルオキシ基、ベンゾオキサゾリルオキシ基、オキサジアゾリルオキシ基、ピラゾロオキサゾリルオキシ基、イミダゾチアゾリルオキシ基、チエノフラニルオキシ基、フロピロリルオキシ基、ピリドオキサジニルオキシ基等があげられ、好ましくはチエニルオキシ基、フリルオキシ基、ピリジルオキシ基、ピリダジルオキシ基、ピリミジルオキシ基、ピラジルオキシ基である。

【0098】

本願明細書において用いる「脂肪族C₂₋₂₂アシル基」とは、前記定義の「C₁₋₂₂アルキル基」、「不飽和C₂₋₂₂アルキル基」において、その末端にカルボニル基が結合した基を意味し、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、i s o -ブチリル基、バレリル基、i s o -バレリル基、ピバリル基、カプロイル基、デカノイル基、ラウロイル基、ミリストイル基、パルミトイル基、ステアロイル基、アラキドイル基、アクリロイル基、プロピオル基、クロトニル基、i s o -クロトニル基、オレイノル基、リノレノイル基等があげられ、好ましくは炭素数2ないし6個の脂肪族アシル基であり、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、i s o -ブチリル基、アクリロイル基等である。

【0099】

本願明細書において用いる「芳香族C₇₋₁₅アシル基」とは、前記定義の「C₆₋₁₄アリール基」、「5ないし14員環ヘテロアリール基」において、その末端にカルボニル基が結合した基を意味し、例えばベンゾイル基、1-ナフトイル基、2-ナフトイル基、ピコリノイル基、ノコチノイル基、イソニコチノイル基、フロイル基、チオフェンカルボニル基等があげられる。

【0100】

本願明細書において用いる「C₁₋₂₂アルキルスルホニル基」とは、前記定義の「C₁₋₂₂アルキル基」が結合したスルホニル基を意味し、具体的には例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、n-プロピルスルホニル基、i s o -プロピルスルホニル基等があげられる。

【0101】

本願明細書において用いる「C₆₋₁₄アリールスルホニル基」とは、前記定義の

「C₆₋₁₄アリール基」が結合したスルホニル基を意味し、具体的には例えばベンゼンスルホニル基、1-ナフタレンスルホニル基、2-ナフタレンスルホニル基等があげられる。

【0102】

本願明細書において用いる「脂肪族C₂₋₂₂アシロキシ基」とは、前記定義の「脂肪族C₂₋₂₂アシル基」において、その末端に酸素原子が結合した基を意味し、例えば、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、アクリルオキシ基等があげられる。

【0103】

本願明細書において用いる「C₂₋₂₂アルコキシカルボニル基」とは、前記定義の「C₁₋₂₂アルコキシ基」において、その末端にカルボニル基が結合した基を意味し、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、i s o-プロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、i s o-ブトキシカルボニル基、s e c-ブトキシカルボニル基、t e r t-ブトキシカルボニル基等があげられる。

【0104】

本願明細書において用いる「不飽和C₃₋₂₂アルコキシカルボニル基」とは、前記定義の「不飽和C₂₋₂₂アルコキシ基」において、その末端にカルボニル基が結合した基を意味し、例えば、ビニロキシカルボニル基、アリロキシカルボニル基、1-プロペニルオキシカルボニル基、2-プロペニルオキシカルボニル基、イソプロペニルオキシカルボニル基、プロパルギルオキシカルボニル基、2-ブチニルオキシカルボニル基等があげられる。

【0105】

本願明細書において用いる「C₁₋₂₂アルキルチオ基」とは、前記定義の「C₁₋₂₂アルキル基」において、その末端に硫黄原子が結合した基を意味し、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、i s o-プロピルチオ基等があげられる。

【0106】

本願明細書において用いる「C₁₋₂₂アルキルスルフィニル基」とは、前記定義

の「C₁₋₂₂アルキル基」において、その末端にスルフィニル基が結合した基を意味し、例えば、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、n-プロピルスルフィニル基、i s o -プロピルスルフィニル基等があげられる。

【0107】

本願明細書において用いる「C₁₋₂₂アルキルスルホニルオキシ基」とは、前記定義の「C₁₋₂₂アルキルスルホニル基」において、その末端に酸素原子が結合した基を意味し、例えば、メチルスルホニルオキシ基、エチルスルホニルオキシ基、n-プロピルスルホニルオキシ基、i s o -プロピルスルホニルオキシ基等があげられる。

【0108】

本願明細書において用いる「アミノ基」とは、式-NH₂で表される基を意味する。

【0109】

本願明細書において用いる「カルバモイル基」とは、式-CO-NH₂で表される基を意味する。

【0110】

本願明細書において用いる「置換基を有していてもよい」の置換基とは、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) 水酸基、
- (3) チオール基、
- (4) ニトロ基、
- (5) ニトロソ基、
- (6) シアノ基、
- (7) カルボキシ基、
- (8) ヒドロキシスルホニル基、
- (9) アミノ基、
- (10) C₁₋₂₂アルキル基

(例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i s o -プロピル基、n-ブチル基、i s o -ブチル基、s e c -ブチル基、t e r t -ブチル基等)、

(11) 不飽和C₂₋₂₂アルキル基

(例えば、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基等)、

(12) C₆₋₁₄アリール基

(例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基等)、

(13) 5ないし14員環ヘテロアリール基

(例えば、チエニル基、フリル基、ピリジル基、ピリダジル基、ピリミジル基、ピラジル基等)、

(14) 3ないし14員環非芳香族複素環式基

(例えば、アジリジニル基、アセチジル基、ピロリジニル基、ピロリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリジル基、イミダゾリジル基、モルホリル基、チオモルホリル基、イミダゾリニル基、オキサゾリニル基、キヌクリジル基等)

(15) C₃₋₈シクロアルキル基 (例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基)

(16) C₁₋₂₂アルコキシ基

(例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、iso-プロポキシ基、n-ブトキシ基、iso-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基等)、

(17) 不飽和C₂₋₂₂アルコキシ基

(例えば、ビニロキシ基、アリロキシ基、1-プロペニルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、エチニルオキシ基、1-プロピニルオキシ基、2-プロピニルオキシ基、1-ブチニルオキシ基、2-ブチニルオキシ基等)、

(18) C₆₋₁₄アリールオキシ基

(例えば、フェニルオキシ基、1-ナフチルオキシ基、2-ナフチルオキシ基等)、

(19) C₇₋₂₂アラルキルオキシ基

(例えば、ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基、4-フェニルブチルオキシ基、1-ナフチルメチルオキシ基、2-ナフチルメチルオキシ基等)

(20) 5ないし14員環ヘテロアラルキルオキシ基

(例えば、チエニルメチルオキシ基、フリルメチルオキシ基、ピリジルメチルオキシ基、ピリダジルメチルオキシ基、ピリミジルメチルオキシ基、ピラジルメチルオキシ基等)

(21) 5ないし14員環ヘテロアリールオキシ基

(例えば、チエニルオキシ基、フリルオキシ基、ピリジルオキシ基、ピリダジルオキシ基、ピリミジルオキシ基、ピラジルオキシ基等)、

(22) 脂肪族C₁₋₂₂アシル基

(例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、i s o-ブチリル基、バレリル基、i s o-バレリル基、ピバリル基、カプロイル基、デカノイル基、ラウロイル基、ミリストイル基、パルミトイル基、ステアロイル基、アラキドイル基、アクリル基、プロピオル基、クロトニル基、i s o-クロトニル基、オレインノル基、リノレノイル基等)、

(23) 芳香族C₇₋₂₂アシル基

(例えば、ベンゾイル基、1-ナフトイル基、2-ナフトイル基等)、

(24) 脂肪族C₂₋₂₂アシロキシ基

(例えば、アセトキシ基、プロピオニルオキシ基、アクリルオキシ基等)、

(25) C₂₋₂₂アルコキシカルボニル基

(例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、i s o-プロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、i s o-ブトキシカルボニル基、s e c-ブトキシカルボニル基、t e r t-ブトキシカルボニル基等)

(26) 不飽和C₃₋₂₂アルコキシカルボニル基

(ビニロキシカルボニル基、アリロキシカルボニル基、1-プロペニルオキシカルボニル基、2-プロペニルオキシカルボニル基、イソプロペニルオキシカルボニル基等)

ニル基、プロパルギルオキシカルボニル基、2-ブチニルオキシカルボニル基)

(27) C₁₋₂₂アルキルチオ基

(例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、i s o-プロピルチオ基等)、

(28) C₁₋₂₂アルキルスルフィニル基

(例えば、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、n-プロピルスルフィニル基、i s o-プロピルスルフィニル基等)、

(29) C₁₋₂₂アルキルスルホニル基

(例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、n-プロピルスルホニル基、i s o-プロピルスルホニル基等)、

(30) C₆₋₁₄アリールスルホニル基

(例えば、ベンゼンスルホニル基、1-ナフタレンスルホニル基、2-ナフタレンスルホニル基等)、

(31) C₁₋₂₂アルキルスルホニルオキシ基

(例えば、メチルスルホニルオキシ基、エチルスルホニルオキシ基、n-プロピルスルホニルオキシ基、i s o-プロピルスルホニルオキシ基等)、

(32) カルバモイル基等から選ばれる1個以上の基があげられる。

また、「置換基を有していてもよい」における当該置換基としてあげた前記(9)アミノ基および(32)カルバモイル基は、さらに、1ないし2個のC₁₋₂₂アルキル基、不飽和C₂₋₂₂アルキル基またはC₆₋₁₄アリール基で置換されていてもよい。

【0111】

本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物の薬学的に許容される塩としては、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機酸との塩の好ましい例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などとの塩が挙げられ、有機酸との塩の好ましい例としては、例えば酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、ステアリン酸

、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

【0112】

【発明の実施の形態】

本発明について1. 分離された生産菌の性状、2. 生産菌の培養法、3. 活性物質の精製法、4. 活性物質の修飾法、5. 活性物質の利用法の順に詳細に説明する。

【0113】

1. 分離された生産菌の性状

本発明化合物の精製原料として、ストレプトミセス属の菌種はいずれも使用可能であると期待されるが、本発明の代表的な菌株として、本発明者らがMer-11107菌株と番号を付した菌株が挙げられる。この菌株の菌学的性状は次の通りである。

【0114】

(1). 形態

基生菌糸より螺旋状 (Spirales) の気中菌糸を伸長する。成熟した気中菌糸の先に10~20個程度の円筒形の孢子からなる孢子鎖を形成する。孢子の大きさは $0.7 \times 1.0 \mu\text{m}$ 位で、孢子の表面は平滑 (smooth) を示し、孢子のう、菌核、鞭毛などの特殊な器官は認められない。

【0115】

(2). 各種培地における生育状態

各種培地上で28℃、2週間培養後の培養性状を以下に示す。色調の記載はコンティナー・コーポレーション・オブ・アメリカのカラー・ハーモニー・マニュアル (Container Corporation of America の Color Harmony Manual) の色標名と括弧内に示す符号で表示する。

【0116】

1) イースト・麦芽寒天培地

生育は良好で、その表面に気中菌糸を着生し、灰色の孢子 (Light gray ; d) が

見られる。培養裏面はLight melon yellow (3ea)である。溶解性色素は産生しない。

【0117】

2) オートミール寒天培地

生育は中程度で、その表面に気中菌糸を僅かに着生し、灰色の孢子(Gray ; g)が見られる。培養裏面はNude tan (4gc)またはPutty (1 1/2 ec)である。溶解性色素は産生しない。

【0118】

3) スターチ・無機塩寒天培地

生育は良好で、その表面に気中菌糸を着生し、灰色の孢子(Gray ; e)が見られる。培養裏面はFawn (4ig)またはGray (g)である。溶解性色素は産生しない。

4) グリセリン・アスパラギン寒天培地

生育は良好で、その表面に気中菌糸を着生し、白色の孢子(White ; a)が見られる。培養裏面はPearl pink (3ca)である。溶解性色素は産生しない。

5) ペプトン・イースト・鉄寒天培地

生育は悪く、その表面に気中菌糸を着生しない。培養裏面はLight melon yellow (3ea)である。溶解性色素は産生しない。

6) チロシン寒天培地

生育は良好で、その表面に気中菌糸を着生し、白色の孢子(White ; a)が見られる。培養裏面はPearl pink (3ca)である。溶解性色素は産生しない。

【0119】

(3). 各種炭素源の同化性

プリードハム・ゴトリーブ寒天培地に各種の炭素源を加え、28℃、培養2週間後の生育状況を以下に示す。

- | | |
|-------------|---|
| 1) L-アラビノース | ± |
| 2) D-キシロース | ± |
| 3) D-グルコース | + |
| 4) D-フルクトース | + |
| 5) シュークロース | + |

- 6) イノシトール +
- 7) L-ラムノース -
- 8) D-マンニトール +
- 9) D-ラフィノース +

(+は同化する、±は多少同化する、-は殆ど同化しない。)

【0120】

(4). 生理学的諸性質

本菌の生理学的諸性質は以下の通りである。

- (a) 生育温度範囲 (イースト・麦芽寒天培地、2週間培養) 12℃～37℃
 - (b) 最適温度範囲 (イースト・麦芽寒天培地、2週間培養) 21℃～33℃
 - (c) ゼラチンの液化 (グルコース・ペプトン・ゼラチン培地) 陰性
 - (d) ミルクの凝固 (スキムミルク培地) 陰性
 - (e) ミルクのペプトン化 (スキムミルク培地) 陰性
 - (f) スターチの加水分解 (スターチ・無機塩寒天培地) 陽性
 - (g) メラニン様色素の産生 (ペプトン・イースト・鉄寒天培地) 陰性
 - (チロシン培地) 陰性
 - (h) 硫化水素の産生 (ペプトン・イースト・鉄寒天培地) 陰性
 - (i) 硝酸塩の還元 (0.1%硝酸カリ含有ブロス) 陰性
 - (j) 食塩の耐性 (イースト・麦芽寒天培地、2週間培養)
- 食塩含有量4%以下で生育

【0121】

(5). 菌体成分

本菌の細胞壁からLL-ジアミノピメリン酸及びグリシンが検出された。

【0122】

以上の菌学的性質から本菌はストレプトミセス (*Streptomyces*) 属の菌であると思われる。そこで本発明者らは本菌をストレプトミセス・エスピー・エムイーアール・11107 (*Streptomyces* sp. Mer-11107) と命名し、工業技術院生命工学工業技術研究所に受託番号FERM P-18144として寄託した。さらに日本国305-8566茨城県つくば市東1丁目1番地1 中央第6在の独立行政法人産業技術総

合研究所、特許生物寄託センター (IPOD) において、これを国際寄託FERM BP-78 12に移管した。

【0 1 2 3】

2. 生産菌の培養法

本発明化合物の原料である生理活性物質11107Bは、上記菌株を栄養源培地に接種し、好氣的に培養することにより製造される。生理活性物質11107Bの生産菌としては、ストレプトミセス属に属し、11107Bを生産する能力を有するものであれば、上記菌株に限らず全て本発明に利用できる。

【0 1 2 4】

上記微生物の培養方法は、原則的には一般微生物の培養方法に準ずるが、通常は液体培養による振とう培養、通気攪拌培養等の好氣的条件下で実施するのが好ましい。培養に用いられる培地としては、ストレプトミセス属に属する微生物が利用できる栄養源を含有する培地であればよく、各種の合成、半合成培地、天然培地などいずれも利用可能である。培地組成としては炭素源としてのグルコース、シュクロース、フルクトース、グリセリン、デキストリン、澱粉、糖蜜、大豆油等を単独または組み合わせて用いることができる。窒素源としてはファーマメディア、ペプトン、肉エキス、大豆粉、カゼイン、アミノ酸、酵母エキス、尿素等の有機窒素源、硝酸ナトリウム、硫酸アンモニウムなどの無機窒素源を単独または組み合わせて用いる。その他例えば塩化ナトリウム、塩化カリウム、炭酸カルシウム、硫酸マグネシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、塩化コバルト等の塩類、重金属類塩、ビタミンB及びビオチン等のビタミン類も必要に応じ添加使用することができる。なお、培養中発泡が著しい場合には、各種消泡剤を適宜培地中に添加することもできる。消泡剤の添加にあたっては、目的物質の生産に悪影響を与えない濃度とする必要があり、例えば使用濃度としては0.05 %以下が望ましい。

【0 1 2 5】

培養条件は、該菌株が良好に生育して上記物質を生産し得る範囲内で適宜選択し得る。例えば培地のpHは5～9程度、通常中性付近とするのが望ましい。培養温度は、通常20～40℃、好ましくは28～35℃に保つのがよい。培養日数は2～8

日程度で、通常3～5日程度である。上述した各種の培養条件は、使用微生物の種類や特性、外部条件等に応じて適宜変更でき、最適条件を選択できるのはいうまでもない。培養液中に蓄積された11107Bは、その性状を利用した通常の分離手段、例えば溶媒抽出法、吸着樹脂法などにより回収可能である。

【0126】

3. 活性物質の精製法

培養終了後、培養液から11107Bを採取するためには、一般に微生物代謝産物をその培養液から単離するために用いられる分離、精製の方法が利用できる。例えば、メタノール、エタノール、ブタノール、酢酸エチル、クロロホルム等を用いた有機溶媒抽出、各種のイオン交換クロマトグラフィー、セファデックスLH-20等を用いたゲル濾過クロマトグラフィー、活性炭、シリカゲル等による吸着クロマトグラフィー、もしくは薄層クロマトグラフィーによる吸脱着処理、あるいは逆相カラム等を用いた高速液体クロマトグラフィー等の公知のあらゆる方法がこれにあたる。また、ここに示した方法に特に限定されるものではない。

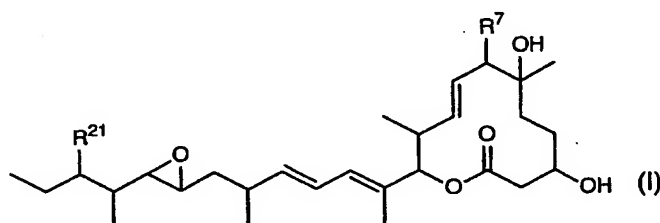
これらの方法を単独あるいは任意の順序に組み合わせ、また反復して用いることにより、11107Bを単離・精製することができる。

【0127】

4. 活性物質の修飾法

式 (I) で表される化合物は、単離・精製した11107Bから一般的な有機合成手段を用いて合成することができる。代表的なものとして、7位ウレタン-21位エステル誘導体の製造法を以下に説明する。

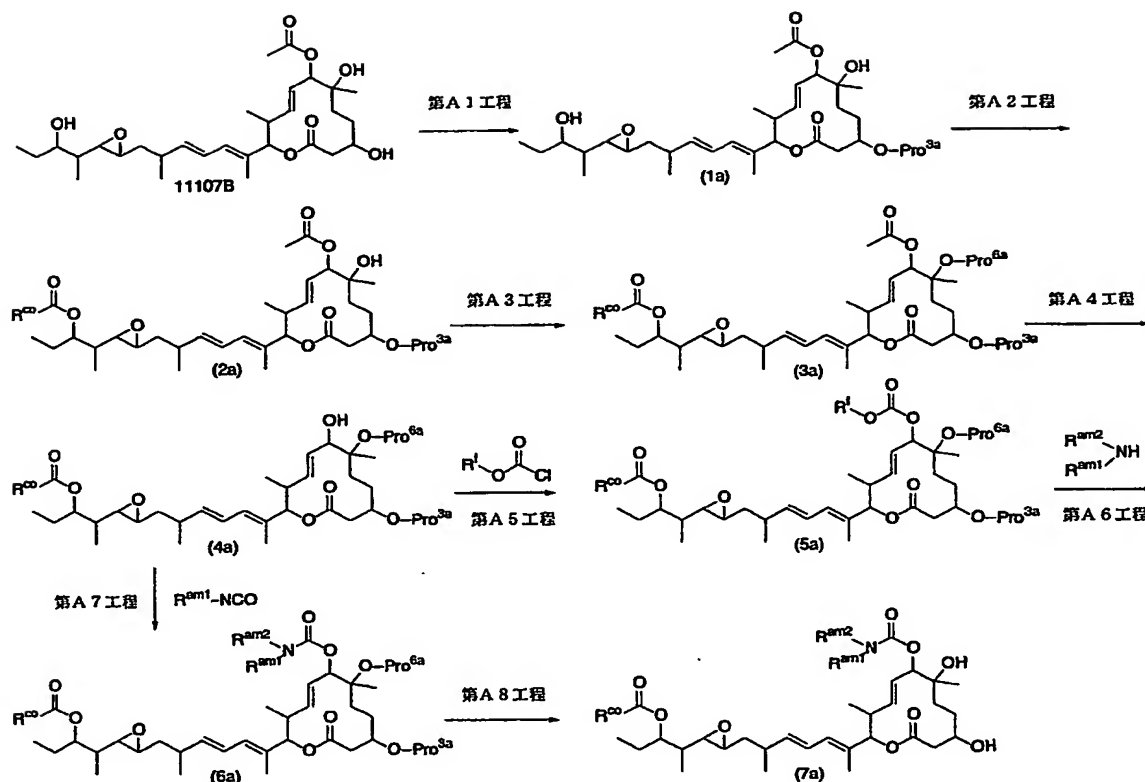
【化78】



【0128】

A. 7位ウレタン-21位エステル誘導体の製造法

【化 7 9】



【0129】

上記式中 Pro^{3a} および Pro^{6a} は保護基を示す。

上記式中 R^{co} は水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-22} アルキル基、置換基を有していてもよい不飽和 C_{2-22} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい C_{7-22} アラルキル基または置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基を示す。

上記式中 R^{f} は置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基を示す。

上記式中 R^{am1} および R^{am2} は同一または異なって a) 水素原子、b) 置換基を有していてもよい C_{1-22} アルキル基、c) 置換基を有していてもよい不飽和 C_{2-22} アルキル基、d) 置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール基、e) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアリール基、f) 置換基を有していてもよい C_{7-22} アラルキル基、g) 置換基を有していてもよい5ないし14員環ヘテロアラルキル基、h) 置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、i)

置換基を有していてもよい3ないし8員環非芳香族複素環式基を表すかまたはj)
R^{am1}およびR^{am2}が一緒になって置換基を有していてもよい3ないし8員環非
芳香族複素環式基を表す。

【0130】

第A1工程は一般式(1a)で表される化合物を製造する工程である。本工程
は11107Bの3位水酸基を選択的に保護することにより達成される。

3位水酸基を選択的に保護する反応は、例えばトリエチルクロロシラン、ジエ
チルイソプロピルクロロシラン、トリイソプロピルクロロシランまたはt-ブチ
ルクロロジメチルシランの当量を制限し、トリエチルアミン、4-ジメチルアミ
ノピリジンを用いてジクロロメタン中、またはt-ブチルクロロジメチルシラン
、イミダゾールを用いてN,N-ジメチルホルムアミド中、室温にて反応を行う
ことにより、3位水酸基が選択的に保護された化合物を得ることが出来る。

【0131】

第A2工程は一般式(2a)で表される化合物を製造する工程である。本工程
は一般式(1a)で表される化合物の21位水酸基をエステル化することにより
達成される。

エステル化反応としては酸無水物と塩基、酸ハロゲン化物と塩基、カルボン酸
と縮合剤、カルボン酸とトリメチルシリルクロリド、あるいは光延反応などによ
り行われる。酸無水物としては各種カルボン酸無水物が用いられるが、例えば酢
酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、安息香酸などからなる混合酸無水物、対称型
酸無水物、無水コハク酸、無水グルタル酸、無水アジピン酸のような環状酸無水
物などであり、酸ハロゲン化物としては各種酸クロリド、酸ブロミドが用いられ
るが、例えばアセチルクロリド、プロピオニルクロリド、ベンゾイルクロリド、
ベンゾイルブロミドなどである。塩基として前記した有機塩基、無機塩基などが
挙げられ、好ましくはイミダゾール、4-ジメチルアミノピリジン、ピリジン、
水素化ナトリウムである。カルボン酸としては各種カルボン酸が用いられるが、
例えば酢酸、プロピオン酸であり、縮合剤としては、N,N-ジシクロヘキシル
カルボジイミド、トリフルオロ酢酸無水物、カルボニルジイミダゾール、N,N-
ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロ

ピル) カルボジイミドなどである。また光延反応ではトリフェニルフォスフィン及びジエチルアゾジカルボキシレートあるいはジイソプロピルアゾジカルボキシレート存在下、各種カルボン酸を置換させることができる。各反応に使用される溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、前記不活性溶媒が挙げられ、好ましくはジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフランなどが用いられる。反応時間は10分から30時間であり好ましくは1から2時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度であり好ましくは-10℃から50℃である。

【0132】

第A3工程は一般式(3a)で表される化合物を製造する工程である。本工程は一般式(2a)で表される化合物の6位水酸基を保護することにより達成される。

水酸基を保護する反応は、保護基の種類によって異なるが、有機合成化学でよく知られている方法で行われる。

【0133】

保護基としては1-エトキシエチル、テトラヒドロピラニル、1-メチル-1-メトキシエチル、1-(2-クロロエトキシ)エチル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル S, S-ジオキシドなどを用いることができる。

1-エトキシエチル、テトラヒドロピラニル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル-S, S-ジオキシドなどの各水酸基の保護誘導体はエチルビニルエーテルあるいはジヒドロピランなどの相当するビニルエーテルを酸存在下、一般式(3a)の化合物と処理することにより合成できる。酸としては一般的なピリジニウムパラトルエンスルホン酸(PPTS)、パラトルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸のような有機酸、塩化水素、硝酸、塩酸、硫酸のような無機酸であり、好ましくはピリジニウムパラトルエンスルホン酸(PPTS)、パラトルエンスルホ

ン酸、カンファースルホン酸などが用いられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しない不活性溶媒が望ましく、たとえばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタンのようなエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、ヘキサン、ベンゼン、トルエンのような炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、アセトニトリルのようなニトリル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピリドン、ヘキサメチルホスホリルアミドのようなアミド類、ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類などが挙げられ、好ましくはジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフランが用いられる。反応時間は10分から5日であり、好ましくは1日から2日である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度で、好ましくは室温である。

【0134】

第A4工程は一般式(4a)で表される化合物を製造する工程である。本工程は一般式(3a)で表される化合物のアセトキシ基を不活性溶媒中、塩基で処理し水酸基へと変換することにより達成される。

使用される塩基は主に無機塩基であり例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの水素化アルカリ金属、水素化カルシウムなどの水素化アルカリ土類金属、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属の水酸化物、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属の炭酸塩、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ金属の炭酸水素塩、リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシドなどの金属のアルコキシドが挙げられる。有機塩基ではグアニジン、アンモニア、ヒドラジンなどが挙げられる。

使用される不活性溶媒はメタノール、エタノール、イソプロパノール、t-ブタノールなどのアルコール系の溶媒や水でありまたこれらと前記不活性溶媒を混合して用いることもできる。反応時間は10分から5日であり、好ましくは30分間から1日である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度で、好ましくは室温である。

【0135】

第A5工程は一般式(5a)で表される化合物を製造する工程である。本工程は一般式(4a)で表される化合物の7位水酸基を塩基存在下、クロロホルメイト誘導体あるいはカルボニルジイミダゾールで処理することにより達成される。クロロホルメイト誘導体としては4-ニトロフェニルクロロホルメイト、フェニルクロロホルメイト、4-クロロフェニルクロロホルメイト、4-ブロモフェニルクロロホルメイト、2,4-ジニトロフェニルクロロホルメイトなどが挙げられる。塩基としては前記した有機塩基、無機塩基などが挙げられ、好ましくはジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、水素化ナトリウムなどが用いられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、前記不活性溶媒が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミドなどが用いられる。反応時間は10分から30時間であり好ましくは1から2時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度であり好ましくは-10℃から50℃である。

【0136】

第A6工程は一般式(6a)で表される化合物を製造する工程である。本工程は一般式(5a)で表される化合物の炭酸エステルを不活性溶媒中、塩基存在下アミンと、あるいはアミンのみで処理することにより達成される。

使用されるアミンは例えばメチルアミン、エチルアミン、n-プロピルアミン、n-ブチルアミン、n-オクチルアミン、デシルアミン、シクロプロピルアミン、シクロペンチルアミン、シクロヘキシルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、エチルメチルアミン、N,N-ジメチルエチレンジアミン、N,N-ジメチル-1,3-プロパンジアミン、N,N-ジメチル-1,4-ブタンジアミン、N,N-ジエチルエチレンジアミン、N,N-ジエチル-1,3-プロパンジアミン、N,N-ジエチル-1,4-ブタンジアミン、N,N,N'-トリメチルエチレンジアミン、N,N,N'-トリメチル-1,3-プロパンジアミン、N,N,N'-トリメチル-1,4-ブタンジアミン、N,N-ジメチル-N'-エチルエチレンジアミン、N,N-ジメチル-N'-エチル-1,3-プロパ

ンジアミン、N, N-ジメチル-N'-エチル-1, 4-ブタンジアミン、N, N, N'-トリエチルエチレンジアミン、N, N, N'-トリエチル-1, 3-プロパンジアミン、N, N, N'-トリエチル-1, 4-ブタンジアミン、N, N-ジエチル-N'-メチルエチレンジアミン、N, N-ジエチル-N'-メチル-1, 3-プロパンジアミン、N, N-ジエチル-N'-メチル-1, 4-ブタンジアミン、N-フェニル-N, N'-ジメチルエチレンジアミン、N-フェニル-N, N'-ジメチル-1, 3-プロパンジアミン、N-ベンジル-N, N'-ジメチルエチレンジアミン、N-ベンジル-N, N'-ジメチル-1, 3-プロパンジアミン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-S-オキサイド、チオモルホリン-S-ジオキサイド、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ホモピペラジン、4-ヒドロキシピペリジン、4-メトキシピペリジン、4-メチルピペラジン、4-エチルピペラジン、4-(n-プロピル)ピペラジン、4-(n-ブチル)ピペラジン、4-(t-ブチル)ピペラジン、4-(n-ペンチル)ピペラジン、4-(i-プロピル)ピペラジン、4-シクロブチルピペラジン、4-シクロペンチルピペラジン、4-シクロヘキシルピペラジン、4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン、4-ベンジルピペラジン、4-アリルピペラジン、4-プロパルギルピペラジン、4-プレニルピペラジン、4-メチルホモピペラジン、4-エチルホモピペラジン、1-(2-アミノエチル)ピロリジン、1-(2-(メチルアミノ)エチル)ピロリジン、1-(3-アミノプロピル)ピロリジン、1-(3-(メチルアミノ)プロピル)ピロリジン、1-(2-アミノエチル)ピペリジン、1-(2-(メチルアミノ)エチル)ピペリジン、1-(3-アミノプロピル)ピペリジン、1-(3-(メチルアミノ)プロピル)ピペリジン、1-(2-アミノエチル)モルホリン、1-(2-(メチルアミノ)エチル)モルホリン、1-(3-アミノプロピル)モルホリン、1-(3-(メチルアミノ)プロピル)モルホリン、1-メチル-4-(2-アミノエチル)ピペラジン、1-メチル-4-(3-アミノプロピル)ピペラジン、1-メチル-4-(3-(メチルアミノ)プロピル)ピペラジン、4-アミノ-1-メチルピペリジン、4-メチルアミノ-1-メチルピペリジン、4-メチルアミノ-1-エチルピペリジン、4-メチルアミノ-

1-(n-プロピル)ピペリジン、4-メチルアミノ-1-(n-ブチル)ピペリジン、4-(ジメチルアミノ)ピペリジン、4-(ジエチルアミノ)ピペリジン、4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン、4-(ピペリジン-1-イル)ピペリジ、3-アミノキヌクリジン、3-(メチルアミノ)キヌクリジン、アニリン、N-メチルアニリン、N,N-ジメチル-p-フェニレンジアミン、N,N,N'-ジメチル-m-フェニレンジアミン、N,N,N'-トリメチル-p-フェニレンジアミン、N,N,N'-トリメチル-m-フェニレンジアミン、1-ナフチルアミン、2-ナフチルアミン、ベンジルアミン、N-メチルベンジルアミン、2-ピコリルアミン、3-ピコリルアミン、4-ピコリルアミン、N-メチル-2-ピコリルアミン、N-メチル-3-ピコリルアミン、N-メチル-4-ピコリルアミン、などが挙げられる

【0137】

塩基としては前記した有機塩基、無機塩基などが挙げられ、好ましくはジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、水素化ナトリウムなどが用いられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく前記不活性溶媒が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミドなどが用いられる。反応時間は10分から30時間であり好ましくは1から2時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度であり好ましくは-10℃から50℃である。

【0138】

また一般式(6a)で表される化合物は一般式(4a)で表される化合物を不活性溶媒中、塩基および銅触媒の存在下、イソシアネートと処理することによっても達成される(第A7工程)。イソシアネートは限定しないが例えばエチルイソシアネート、メチルイソシアネート、フェニルイソシアネートなどである。塩基としては前記した有機塩基、無機塩基などが挙げられ、好ましくはジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、水素化ナトリウムなどが用いられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、前記不活性

溶媒が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミドなどが用いられる。反応時間は10分から30時間であり好ましくは1から2時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度であり好ましくは-10℃から50℃である。

【0139】

第A8工程は一般式(7a)で表される化合物を製造する工程である。本工程は一般式(6a)で表される化合物の3位および6位水酸基の保護基の脱保護をすることにより達成される。水酸基の保護基を脱保護する反応は、有機合成化学でよく知られている方法で行われる。

例えば、1-エトキシエチル、テトラヒドロピラニル、1-メトキシシクロヘキシル、4-メトキシテトラヒドロピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル、4-メトキシテトラヒドロチオピラニル-S, S-ジオキシド、トリエチルシリル、トリメチルシリル、トリイソプロピルシリル、t-ブチルジメチルシリルなどの各水酸基の脱保護は不活性溶媒中、酸処理することにより容易に行われる。酸としては前記したような有機酸、無機酸であり、好ましくは、パラトルエンスルホン酸ピリジニウム、パラトルエンスルホン酸、カンファースルホン酸などがあげられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、好ましくはメタノール、エタノール、イソプロパノール、t-ブタノールなどのアルコール系溶媒でありまたこれらと前記不活性溶媒を混合して用いることもできる。反応時間は10分から10日であり、好ましくは1日から4日である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度で、好ましくは-10℃から50℃である。

【0140】

また、式(1)で表される化合物は、一般式(1a)または(4a)で表される化合物に対して、前記第A2工程記載のエステル化、第A5およびA6工程ならびに第A7工程記載のウレタン化に加え、以下に説明するB. チオウレタン化、C. エーテル化、D. リン酸エステル化またはモノアミド硫酸エステル化、E. 硫酸エステル化またはアミド硫酸エステル化、F. ハロゲン化、G. スルホン酸エステル化、H. アミノ化の各反応を、前記第A2工程または第A5(A6)

工程において適宜組み合わせる用いて合成することができる。

【0141】

B. チオウレタン化は、一般式 (1 a) または (4 a) で表される化合物を不活性溶媒中、塩基またはビス (トリブチルチン) オキサイドの存在下、イソチオシアネートまたはチオカルバモイルクロリドと処理することによって達成される。用いるイソチオシアネートは限定しないが例えばエチルイソチオシアネート、メチルイソチオシアネート、フェニルイソチオシアネート、ベンジルイソチオシアネート、アリルイソチオシアネートなどである。用いるチオカルバモイルクロリドは限定しないが例えばN, N-ジメチルチオカルバモイルクロリド、N-フェニル-N-メチルチオカルバモイルクロリドなどである。塩基としては前記した有機塩基、無機塩基などが挙げられ、好ましくはジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2, 6-ルチジン、水素化ナトリウムなどが用いられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、前記不活性溶媒が挙げられ、好ましくはテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミド、トルエンなどが用いられる。反応時間は10分から72時間であり好ましくは1から24時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度であり好ましくは-10℃から70℃である。

【0142】

C. エーテル化は、一般式 (1 a) または (4 a) で表される化合物の保護されていない水酸基をアルキル化することにより達成される。

アルキル化は、塩基の存在下、式 R^m-X で表されるアルキル化剤で処理することにより合成することができる。式中、 R^m は置換基を有していてもよい C_{1-22} アルキル基を表し、例えばメチル基、エチル基、ベンジル基等を挙げることができる。また、式中、 X は脱離基を表す。脱離基は、例えばクロル基、ブロム基、ヨード基、トリフルオロメタンスルホニル基等を挙げることが出来る。塩基としては前記した有機塩基、無機塩基などが挙げられ、好ましくは水素化ナトリウム、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、炭酸カリウム、炭酸セシウム、8-ビス (ジ

メチルアミノ) ナフタレンなどが挙げられる。反応に使用される溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、前記不活性溶媒が挙げられ、好ましくはジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、トルエンなどが用いられる。反応時間は10分から30時間であり好ましくは1から2時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度であり、好ましくは-10℃から70℃である。

【0143】

D. リン酸エステル化またはモノアミドリリン酸エステル化は、一般式(1a)または(4a)で表される化合物の水酸基をリン酸エステル化することにより達成される。

リン酸エステル化反応としてはリン酸ハライドと塩基などにより行われる。リン酸ハライドとしては各種用いられるが、例えばジアルコキシホスホリルクロリド、ジフェニルオキシホスホリルクロリド、アルコキシ(N, N-ジ置換アミノ)ホスホリルクロリド、アリルオキシ(N, N-ジ置換アミノ)ホスホリルクロリド、アルコキシ(N-置換アミノ)ホスホリルクロリド、アリルオキシ(N-置換アミノ)ホスホリルクロリドなどである。塩基として前記した有機塩基、無機塩基などが挙げられ、好ましくはピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、水素化ナトリウム、n-ブチルリチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムである。各反応に使用される溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、前記不活性溶媒が挙げられ、好ましくはジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、アセトン、N, N-ジメチルホルムアミドなどが用いられる。反応時間は10分から72時間であり好ましくは1から24時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度であり好ましくは-10℃から50℃である。

【0144】

E. 硫酸エステル化またはアミド硫酸エステル化は、一般式(1a)または(4a)で表される化合物の水酸基を硫酸エステル化することにより達成される。

硫酸エステル化反応としては硫酸ハライドと塩基などにより行われる。硫酸ハライドとしては各種用いられるが、例えばアルコキシスルホニルクロリド、N,

N-ジ置換スルファモイルクロリドなどである。塩基として前記した有機塩基、無機塩基などが挙げられ、好ましくはピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、水素化ナトリウム、n-ブチルリチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムである。各反応に使用される溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、前記不活性溶媒が挙げられ、好ましくはジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、アセトン、N, N-ジメチルホルムアミドなどが用いられる。反応時間は10分から72時間であり好ましくは1から24時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度であり好ましくは-10℃から50℃である。

【0145】

F. ハロゲン化は、一般式(1a)または(4a)で表される化合物の水酸基をハロゲン化することにより達成される。

ハロゲン化反応は、例えばジエチルアミノサルファートリフルオリド(DAST)やトリフェニルホスフィンと塩基存在下、四臭化炭素、臭素、三臭化リン、ヨウ素や四塩化炭素と処理することで行うことができる。塩基としては一般的な有機塩基、無機塩基、例えば、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2, 6-ルチジン、水素化ナトリウムなどが挙げられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度である。

【0146】

G. スルホン酸エステル化は、一般式(1a)または(4a)で表される化合物の水酸基をスルホニル化することにより達成される。

スルホニル化反応は、適当な塩基存在下パラトルエンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリド、ベンゼンスルホニルクロリドを作用させることで行うことができる。塩基としては一般的な有機塩基、無機塩基、例えば、ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2, 6-ルチジン、水素化ナトリウムなどが挙げられる。反応に用いられる溶媒は

特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、たとえばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度である。

【0147】

H. アミノ化は、一般式(1a)または(4a)で表される化合物の水酸基を直接、あるいは脱離性のよい基に変換した後、アジドに変換し、アミンへと還元するか、または水酸基を脱離性のよい基に変換した後、アミノ化することにより達成される。

水酸基をアジドへと変換する場合は1) DPPA、ジエチルアゾジカルボキシレートとトリフェニルホスフィン、2) DPPAとDBU、3) アジ化水素、ジエチルアゾジカルボキシレートとトリフェニルホスフィン、4) DPPA、テトラメチルアゾジカルボキサミド(TMAD)とトリブチルホスフィン、5) 塩基存在下アジ化ナトリウムなどを使用することができる。塩基としては前記した有機塩基、無機塩基などが挙げられ、好ましくはジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、水素化ナトリウムなどが用いられる。またはパラジウム触媒存在下アジ化ナトリウムで処理する。パラジウム触媒としては、Pd(PPh₃)₄などが挙げられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、例えばテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、トルエン、ベンゼンなどが挙げられる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度である。

アジドからアミンへの還元は、トリフェニルホスフィン、水素化リチウムアルミニウムなどを用いることで行うことができる。または水素雰囲気下、パラジウム炭素、Lindlar触媒等の触媒を用いることでも行うことができる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく、たとえばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エタノールなどが挙げられる。反応時間は10分から30時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度である。

水酸基の脱離性のよい基への変換は、前記ハロゲン化またはスルホニル化に準じて行うことができる。脱離性のよい基は、例えばクロル基、ブロム基、ヨード基、メタンスルホニル基、パラトルエンスルホニル基である。

アミノ化は、不活性溶媒中、塩基存在下アミンと処理することにより達成される。

使用されるアミンは例えば、メチルアミン、エチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミンなどが挙げられる。塩基としては前記した有機塩基、無機塩基などが挙げられ、好ましくはジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、ピリジン、2, 6-ルチジン、水素化ナトリウムなどが用いられる。反応に用いられる溶媒は特に限定されないが、原料物質と容易に反応しないものが望ましく前記不活性溶媒が挙げられる。好ましくはテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N, N-ジメチルホルムアミドなどが用いられる。反応時間は10分から30時間であり好ましくは1から2時間である。反応温度は-78℃から加熱還流の温度であり好ましくは-10℃から50℃である。

【0148】

また、上記アミノ化によって得られた化合物のアミノ基に対し、有機合成化学でよく知られている方法および上述の方法により、アルキル化、アシル化、カルバモイル化、スルホニル化することで一般式(I)で表される化合物を製造することができる。

【0149】

反応終了後、各反応の目的物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、不溶物が存在する場合は、適宜濾去して溶媒を減圧留去することによって、または反応混合物を酢酸エチルのような有機溶媒で希釈しこれを水洗し、有機層を無水硫酸マグネシウムなどで乾燥した後溶媒を留去することにより得ることができ、必要ならば常法、例えばカラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィーまたは再結晶等でさらに精製することができる。

【0150】

5. 活性物質の利用法

本化合物は、遺伝子発現制御が有効な疾患、VEGF産生抑制作用が有効な疾患、及び、血管新生阻害作用が有効な疾患に対して、予防・治療剤として有効である。「予防・治療」とは、予防もしくは治療又はそれらの両方を指す。本化合物は、より具体的には、抗癌剤として、特に固形腫瘍に対する抗癌剤・癌転移抑制剤として有効である。固形腫瘍としては、例えば脾臓癌、胃癌、大腸癌、乳癌、前立腺癌、肺癌、腎癌、脳腫瘍、頭頸部癌、食道癌、皮膚癌、肝癌、子宮癌、子宮頸癌、膀胱癌、甲状腺癌、精巣腫瘍、絨毛癌、骨肉腫、軟部組織肉腫、及び卵巣癌が挙げられる。また、白血病に対する抗がん剤としても有効である。さらに、血管腫治療剤としても有効である。またVEGF産生阻害作用に基づく、糖尿病性網膜症治療剤、リウマチ性関節炎治療剤、血管腫治療剤として有効である。これ以外にも、変形性関節炎、乾せん、遅延性過敏反応からなる炎症性疾患、アテローム性動脈硬化症に対する治療剤としても有効である。

該化合物を、注射剤として調製する場合は、主薬に必要によりpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤などを添加し、常法により皮下、筋肉内、関節内、静脈内用注射剤とする。

該化合物を各種疾患治療・予防剤として投与する場合、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤などとして経口的に投与してもよいし、また噴霧剤、坐剤、注射剤、外用剤、点滴剤として非経口的に投与してもよい。投与量は症状の程度、年齢、肝疾患の種類などにより著しく異なるが、通常成人1日当たり約 1 mg～100mg を1日1～数回にわけて投与する。

製剤化の際は通常の製剤担体を用い、常法により製造する。すなわち、経口用固形製剤を調製する場合は、主薬に賦形剤、更に必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などとする。これらの錠剤、顆粒剤には糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることは勿論差し支えない。

【0151】

【実施例】

以下の実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0152】

[実施例1] Mer-11107株の培養及び11107Bの精製

Mer-11107株の斜面培地 (ISP-2) から1白金耳を50 mLの種母培地 (グリセリン2%、グルコース2%、大豆粉 (エスサンミート：味の素社製) 2%、酵母エキス0.5%、塩化ナトリウム0.25%、炭酸カルシウム0.32%、硫酸銅0.0005%、塩化マンガン0.0005%、硫酸亜鉛0.0005%、pH7.4) を入れた500 mL容の三角フラスコに接種し、28℃で3日間振とう機上で培養して種母培養液を得た。この種母培養液0.6 mLを、60 mLの本培養培地 (可溶性澱粉5%、コーンステープリカー0.5%、乾燥酵母0.5%、グルテンミール0.5%、炭酸カルシウム0.1%) を入れた500 mL容の三角フラスコに接種して28℃で4日間振とう機上で培養を行って培養液を得た。

【0153】

培養液 (10リットル) を1-ブタノール (10リットル) にて抽出後、ブタノール層を減圧乾固し、100 gの粗活性画分を得た。この粗活性画分をセファデックスLH-20 (ファルマシア社製、1500 mL) 上に添加し、テトラヒドロフラン-メタノール (1:1) の溶媒で溶出した。540 mLから660 mLまでに溶出した画分を減圧下で濃縮乾固し、残渣 (660 mg) を得た。さらにこの残渣を酢酸エチル及びメタノール (9 : 1 ; v/v) の混液に溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲルC-200、50 g) に付した。このカラムをn-ヘキサン及び酢酸エチル (1 : 9 ; v/v) の混液 (2リットル) で溶出し、468 mLから1260mLまでに溶出した画分を集め、減圧下で濃縮して粗活性画分を25mg得た。

【0154】

得られた粗活性画分を下記分取条件 (A) で分取高速液体クロマトグラフィー (HPLC) に付し保持時間34分に溶出される画分を集め、アセトニトリルを留去後、下記分取条件 (B) にて各々の画分をHPLCによる脱塩を行うことにより11107B (保持時間：37分、6 mg) を得た。

【0155】

HPLC分取条件A：

カラム：YMC-Pack ODS-AM, F20mm x 250mm (ワイエムシー社製)

流速: 10mL/分

検出: 240nm

溶出液: アセトニトリル/0.15%リン酸二水素カリウム(pH 3.5) (2:8 - 8:2, v/v, 0 - 50分, リニアグラジエント)

【0156】

HPLC分取条件B

カラム: YMC-Pack ODS-AM, F20mm x 250mm (ワイエムシー社製)

流速: 10mL/分

検出: 240nm

溶出液: メタノール/水 (2:8 - 10:0, v/v, 0 - 40分, リニアグラジエント)

【0157】

[実施例2] 11107Bの物理化学的性質

11107Bの物理化学的性質を以下に示した。11107Bは下記に示す構造であることが決定された。

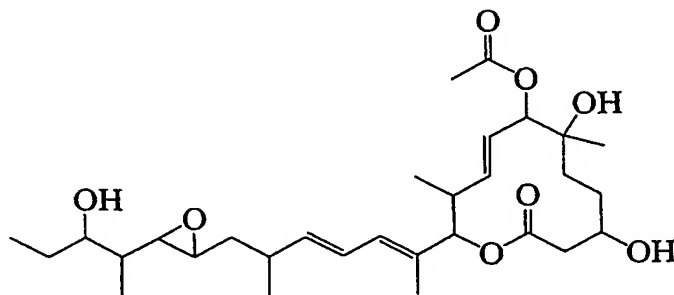
1. 性状: 無色粉末
2. 分子量: 536, FAB-MS m/z 535 (M-H)⁻, 559 (M+Na)⁺
3. 分子式: C₃₀H₄₈O₈
4. 溶解性: ジメチルスルホキシド、ピリジン、メタノール、アセトンに可溶、水に難溶
5. 呈色反応: ヨード、硫酸に陽性
6. 紫外吸収スペクトル (メタノール、極大値) nm: 240 (ϵ 31300)
7. 赤外部吸収スペクトル (KBr) cm⁻¹: 3443, 2968, 1732, 1715, 1456, 1371, 1244, 1176
8. ¹H-NMRスペクトル (CD₃OD, 500MHz): δ ppm (積分, 多重度, 結合定数 J (Hz)) :
 0.93 (3H, d, J=7.0Hz), 0.94 (3H, d, J=6.8Hz), 0.98 (3H, t, J=8.0Hz), 1.12 (3H, d, J=6.8

H z), 1.23 (3H, s), 1.25 (1H, m), 1.42 (2H, m), 1.53-1.70 (6H, m), 1.79 (3H, d, $J=1.0$ Hz), 2.10 (3H, s), 2.52 (1H, m), 2.56 (2H, m), 2.60 (1H, m), 2.70 (1H, dd, $J=2.4, 8.3$ Hz), 2.76 (1H, dt, $J=2.4, 5.7$ Hz), 3.56 (1H, dt, $J=8.3, 4.4$ Hz), 3.82 (1H, m), 5.08 (2H, d, $J=9.8$ Hz), 5.60 (1H, dd, $J=9.8, 15.2$ Hz), 5.70 (1H, dd, $J=8.3, 15.2$ Hz), 5.74 (1H, dd, $J=9.8, 15.2$ Hz), 6.13 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 6.36 (1H, dd, $J=9.8, 15.2$ Hz)

^{13}C -NMRスペクトル (CD_3OD , 125 MHz) : δ ppm (多重度) :

10.82 (q), 10.86 (q), 11.91 (q), 16.88 (q), 21.09 (q), 21.63 (q), 24.21 (q), 28.62 (t), 30.47 (t), 36.68 (d), 37.53 (t), 40.10 (t), 40.70 (t), 41.77 (d), 42.77 (d), 58.44 (d), 62.96 (d), 70.42 (d), 74.10 (s), 75.31 (d), 80.31 (d), 84.27 (d), 125.83 (d), 127.06 (d), 132.19 (s), 132.44 (d), 141.66 (d), 142.36 (d), 171.78 (s), 172.15 (s)

【化80】



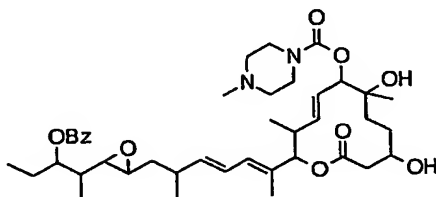
11107B

【0158】

[実施例3] (8E, 12E, 14E) - 21-ベンゾイロキシ-3, 6-ジヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニル) オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物3)

【0159】

【化81】

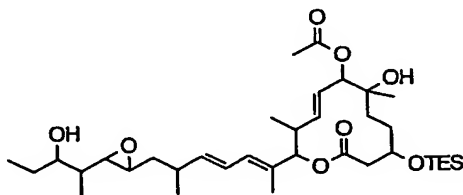


【0160】

(8E, 12E, 14E) - 7-アセトキシ-3-トリエチルシロキシ-6, 21-ジヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド

【0161】

【化82】



(8E, 12E, 14E) - 7-アセトキシ-3, 6, 21-トリヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド; 11107B (1.0 g, 1.86 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0.94 mL, 6.74 mmol) および4-ジメチルアミノピリジン (117 mg, 0.96 mmol) を添加後0℃に冷却した。この溶液にクロロトリエチルシラン (0.4 mL) をゆっくり添加し0℃にて2時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、精製水 (10 mL) で3回および飽和食塩水

(10 mL) で洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウム乾燥後、濾過し濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MERCK Silica gel 60, 63-200 μ m; ヘキサン: 酢酸エチル=2:1 \rightarrow 1:1) にて精製し、表記化合物 (977 mg, 1.50 mmol, 80.6%) を無色油状物として得た。

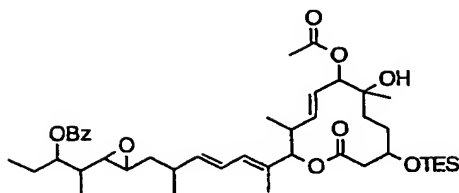
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 0.63 (6H, q, $J=7.7$ Hz), 0.88 (3H, d, $J=5.9$ Hz), 0.89 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.93 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.98 (9H, t, $J=7.7$ Hz), 1.08 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.14-1.22 (1H, m), 1.16 (3H, s), 1.27-1.55 (6H, m), 1.58-1.71 (2H, m), 1.72 (3H, d, $J=0.7$ Hz), 2.05 (3H, s), 2.38 (1H, dd, $J=4.8, 13.6$ Hz), 2.41-2.60 (3H, m), 2.65 (1H, dd, $J=2.2, 8.1$ Hz), 2.72 (1H, dt, $J=2.2, 5.9$ Hz), 3.50 (1H, dt, $J=4.8, 8.1$ Hz), 3.88-3.95 (1H, m), 4.91 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.01 (1H, d, $J=9.9$ Hz), 5.56 (1H, dd, $J=9.9, 15.4$ Hz), 5.65 (1H, dd, $J=9.5, 15.4$ Hz), 5.69 (1H, dd, $J=9.5, 15.4$ Hz), 6.09 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.31 (1H, dd, $J=11.0, 15.4$ Hz); ESI-MS m/z 651 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 673 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

【0162】

(8E, 12E, 14E)-7-アセトキシ-21-ベンゾイロキシ-3-トリ
エチルシロキシ-6-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル
-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド

【0163】

【化83】



(8E, 12E, 14E) - 7-アセトキシ-3-トリエチルシロキシ-6, 21-ジヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (101mg, 156 μmol) を塩化メチレン (1mL) に溶解し、4-ジメチルアミノピリジン (59.7mg, 48.9 μmol) を添加し0℃に冷却した。この溶液に塩化ベンゾイル (28.0 μL , 241.0 μmol) を添加し室温で2時間撹拌した。反応溶液を酢酸エチル (20mL) で希釈し、精製水 (4mL) で2回および飽和食塩水 (4mL) で洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウム乾燥後濾過し、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MERCK

Silica gel 60, 63-200 μm ; ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1 → 4:1) にて精製し、表記化合物 (107mg, 142 μmol , 91.0%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.63 (6H, q, $J=8.1\text{Hz}$), 0.87 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 0.92 (3H, t, $J=7.3\text{Hz}$), 0.98 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 0.98 (9H, t, $J=8.1\text{Hz}$), 1.02 (3H, d, $J=7.0\text{Hz}$), 1.16 (3H, s), 1.28-1.51 (4H, m), 1.53-1.82 (5H, m), 1.71 (3H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 2.06 (3H, s), 2.35-2.48 (3H, m), 2.37 (1H, dd, $J=4.4, 13.6\text{Hz}$), 2.50 (1H, dd, $J=3.3, 13.6\text{Hz}$), 2.50-2.58 (1H, m), 2.60 (1H, dd, $J=2.2, 7.7\text{Hz}$), 2.74 (1H, dt, $J=2.2, 5.9\text{Hz}$), 3.87-3.93 (1H, m), 4.89 (1H, d, $J=10.6\text{Hz}$), 5.01 (1H, d, $J=9.9\text{Hz}$), 5.18 (1H, dt, $J=5.5, 7.7\text{Hz}$), 5.

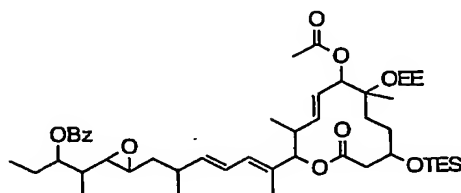
5.5 (1H, dd, $J=9.9, 15.4$ Hz), 5.57 (1H, dd, $J=8.4, 15.0$ Hz), 5.69 (1H, dd, $J=9.9, 15.4$ Hz), 6.06 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.28 (1H, dd, $J=11.0, 15.0$ Hz), 7.46–7.52 (2H, m), 7.58–7.64 (1H, m), 7.98–8.04 (2H, m); ESI-MS m/z 777 ($M+Na$)⁺.

【0164】

(8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–21–ベンゾイロキシ–3–トリ
エチルシロキシ–6–(1–エトキシエトキシ)–6, 10, 12, 16, 20
–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–
11–オリド

【0165】

【化84】



(8E, 12E, 14E)–7–アセトキシ–21–ベンゾイロキシ–3–トリ
エチルシロキシ–6–ヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル
–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (95.6 mg, 127 μ mol) を塩化メチレン (2 mL) に溶解し、エチルビ
ニルエーテル (200 μ L, 2.09 mmol) およびパラトルエンスルホン
酸ピリジニウム (3.2 mg, 12.7 μ mol) を室温に加え、同温にて14
.5時間攪拌した。この反応溶液にさらにエチルビニルエーテル (200 μ L,
2.09 mmol) およびパラトルエンスルホン酸ピリジニウム (2.5 mg,
9.9 μ mol) を室温に加え、同温にて7.5時間攪拌した。反応溶液を酢
酸エチル (30 mL) で希釈し、精製水 (6 mL) で2回および飽和食塩水 (6
mL) で洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウム乾燥後濾過し、濃縮した。
濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MERCK Silica g

e l 60, 63-200 μ m; ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1) にて精製し、
表記化合物 (89.1 mg, 108 μ mol, 85.1%) を無色油状物として
得た。

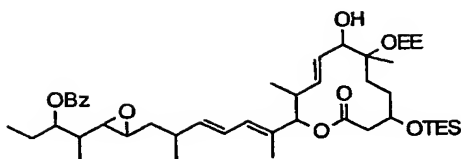
$^1\text{H-NMR Spectrum (CD}_3\text{OD, 400 MHz) } \delta$ (ppm) : 0.
61 (6H, q, $J=7.7$ Hz), 0.87 (3H, d, $J=7.0$ Hz),
0.92 (3H, t, $J=7.7$ Hz), 0.977 (9H, t, $J=7.7$ Hz),
0.984 (3H, d, $J=5.5$ Hz), 1.02 (3H, d, $J=7.0$ Hz),
1.17 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.28 (3H, s),
1.30 (1.2H, d, $J=5.1$ Hz), 1.33 (1.8H, d, $J=5.1$ Hz),
1.33-1.83 (9H, m), 1.71 (3H, s), 2.04 (3H, s),
2.37 (1H, dd, $J=4.4, 13.9$ Hz), 2.37-2.45 (1.6H, m),
2.49 (1H, dd, $J=4.4, 13.9$ Hz), 2.49-2.58 (0.4H, m),
2.60 (1H, dd, $J=2.2, 7.7$ Hz), 2.74 (1H, dt, $J=2.2, 5.9$ Hz),
3.54 (1.2H, q, $J=7.0$ Hz), 3.63 (0.8H, q, $J=7.0$ Hz),
3.88-3.95 (1H, m), 4.90 (1H, d, $J=9.5$ Hz),
5.03 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 5.04-5.10 (0.4H, m),
5.13-5.21 (1.6H, m), 5.55 (1H, dd, $J=9.9, 15.4$ Hz),
5.57 (1H, dd, $J=8.4, 15.0$ Hz),
5.71 (0.6H, dd, $J=9.5, 15.4$ Hz), 5.75 (0.4H, dd, $J=9.5, 15.4$ Hz),
6.06 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.28 (1H, dd, $J=11.0, 15.0$ Hz),
7.45-7.52 (2H, m), 7.59-7.64 (1H, m), 7.98-8.05 (2H, m); ESI-MS m/z 849 ($M+\text{Na}$)⁺.

【0166】

(8E, 12E, 14E)-21-ベンゾイロキシ-3-トリエチルシロキシ-
6-(1-エトキシエトキシ)-7-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-
-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-
11-オリド

【0167】

【化85】



(8E, 12E, 14E) - 7-アセトキシ-21-ベンゾイロキシ-3-トリ
エチルシロキシ-6-(1-エトキシエトキシ)-6, 10, 12, 16, 20
-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-
11-オリド (89.1 mg, 108 μmol) をメタノール (3 mL) に溶解
し、0℃に冷却し、炭酸カリウム (30.2 mg, 219 μmol) を加えた。
室温まで昇温し3.5時間攪拌した。この反応溶液に酢酸 (12.3 μL , 21
5 μmol) を加えた後濃縮した。濃縮物を酢酸エチル (30 mL) に懸濁し、
飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (6 mL)、精製水 (6 mL) で2回および飽和食
塩水 (6 mL) で洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウム乾燥後濾過し、濃
縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MERCK Silica
gel 60, 63-200 μm ; ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1 → 4:1) にて精製し、表記化合物 (60.9 mg, 77.6 μmol , 72.1%)
を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 0.
62 (6H, q, $J=8.1\text{ Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$),
0.92 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.98 (9H, t, $J=7.3\text{ Hz}$),
0.99 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.02 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$),
1.17 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.29-1.69 (10H, m),
1.34 (1.8H, s), 1.36 (1.2H, s), 1.72 (3H, s),
1.72-1.84 (2H, m), 2.36 (1H, dd, $J=4.8, 13.6\text{ Hz}$),
2.36-2.59 (3H, m), 2.60 (1H, dd, $J=1.8, 7.7\text{ Hz}$),
2.74 (1H, dt, $J=1.8, 5.9\text{ Hz}$), 3.56 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.60 (0.4H, q, $J=9$

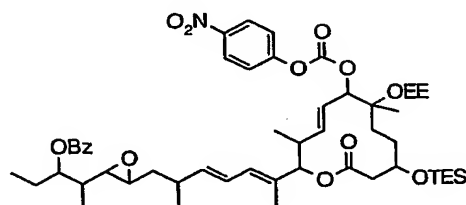
. 5 Hz), 3. 67 (0. 6 H, q, $J=9. 5$ Hz), 3. 85–3. 93 (1 H, m), 4. 83–4. 92 (1 H, overlapped with H_2O), 4. 98 (0. 4 H, q, $J=5. 1$ Hz), 5. 12–5. 21 (1. 6 H, m), 5. 36 (1 H, dd, $J=9. 9, 15. 0$ Hz), 5. 57 (1 H, dd, $J=8. 4, 15. 0$ Hz), 5. 72 (0. 4 H, dd, $J=9. 5, 15. 0$ Hz), 5. 77 (0. 6 H, dd, $J=9. 5, 15. 0$ Hz), 6. 05 (1 H, d, $J=11. 0$ Hz), 6. 28 (1 H, dd, $J=11. 0, 15. 0$ Hz), 7. 48–7. 52 (2 H, m), 7. 59–7. 66 (1 H, m), 7. 99–8. 03 (2 H, m); ESI-MS m/z 807 ($M+Na$)⁺.

【0168】

(8E, 12E, 14E)–21–ベンゾイロキシ–3–トリエチルシロキシ–6–(1–エトキシエトキシ)–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–(4–ニトロフェノキシ)カルボキシ–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド

【0169】

【化86】



(8E, 12E, 14E)–21–ベンゾイロキシ–3–トリエチルシロキシ–6–(1–エトキシエトキシ)–7–ヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド (57. 1 mg, 72. 7 μmol) を塩化メチレン (0. 5 mL) に溶解し、トリエチルアミン (51. 0 μL , 366 μmol) およびジメチルアミノピリジン (4. 9 mg, 40. 1 μmol) を加え0℃に冷却した。この溶液に4–ニトロフェニルクロロホルメイト (45. 0 mg, 223 μmol)

) の塩化メチレン溶液 (0.5 mL) を加え、室温に昇温し 5 時間攪拌した。さらにこの反応溶液に 4-ニトロフェニルクロロホルメイト (17.8 mg, 88.3 μ mol) を加え、同温にて 2 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL)、精製水 (10 mL) で 2 回および飽和食塩水 (10 mL) で洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウム乾燥後濾過し、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MERCK Silica gel 60, 63-200 μ m; ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1) にて精製し、表記化合物 (106.6 mg) を混合物として得た。

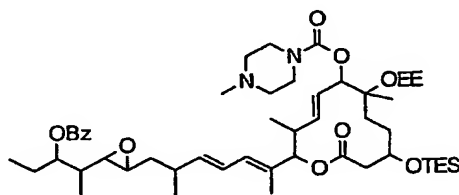
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.63 (6H, q, $J=8.1$ Hz), 0.90 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 0.92 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.980 (9H, t, $J=8.1$ Hz), 0.983 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.02 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.17 (1.2H, t, $J=7.0$ Hz), 1.18 (1.8H, t, $J=7.0$ Hz), 1.19-1.73 (7H, m), 1.29 (1.8H, d, $J=5.5$ Hz), 1.32 (1.2H, d, $J=5.5$ Hz), 1.41 (1.8H, s), 1.42 (1.8H, s), 1.73 (3H, s), 1.73-1.8 (2H, m), 2.36-2.68 (4H, m), 2.60 (1H, dd, $J=2.2, 7.7$ Hz), 2.74 (1H, dt, $J=2.2, 5.9$ Hz), 3.54 (1.2H, q, $J=7.0$ Hz), 3.62 (0.8H, q, $J=7.0$ Hz), 3.88-3.96 (1H, m), 4.89-4.95 (2H, m), 5.08-5.13 (1H, m), 5.18 (1H, dt, $J=5.1, 7.7$ Hz), 5.58 (1H, dd, $J=8.4, 15.0$ Hz), 5.68 (1H, dd, $J=9.9, 15.4$ Hz), 5.81 (0.6H, dd, $J=9.5, 15.4$ Hz), 5.85 (0.4H, dd, $J=9.5, 15.4$ Hz), 6.07 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.28 (1H, dd, $J=11.0, 15.0$ Hz), 7.42-7.52 (4H, m), 7.59-7.65 (1H, m), 7.99-8.03 (2H, m), 8.29-8.33 (2H, m); ESI-MS m/z 752 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

【0170】

(8E, 12E, 14E) - 21-ベンゾイロキシ-3-トリエチルシロキシ-
6-(1-エトキシエトキシ)-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-
7-((4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-
エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド

【0171】

【化87】



(8E, 12E, 14E) - 21-ベンゾイロキシ-3-トリエチルシロキシ-
6-(1-エトキシエトキシ)-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-
7-(4-ニトロフェノキシ)カルボキシ-18, 19-エポキシトリコサ-
8, 12, 14-トリエン-11-オリド (98.4 mg) をテトラヒドロフラン
(1 mL) に溶解し、0℃に冷却後メチルピペラジン (12.5 μ L, 113 μ
mol) を加え、3時間攪拌した。この反応溶液を濃縮し、シリカゲルカラムク
ロマトグラフィー (Fujishirishia NH Silica gel
, 100 μ m; ヘキサン: 酢酸エチル = 10:1 \rightarrow 5:1) にて精製し、表記化
合物 (55.9 mg, 61.3 μ mol, 91.4%, 2工程) を無色油状物と
して得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 0.
62 (6H, q, $J=8.1$ Hz), 0.88 (3H, d, $J=6.6$ Hz),
0.92 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.975 (9H, t, $J=8.1$ Hz),
0.982 (3H, d, $J=5.9$ Hz), 1.02 (3H, d, $J=7$
. 0 Hz), 1.15 (1.2H, t, $J=7.0$ Hz), 1.17 (1.8H
, t, $J=7.0$ Hz), 1.25-1.73 (9H, m), 1.287 (1.
8H, s), 1.292 (1.2H, s) 1.30 (1.8H, d, $J=5.1$

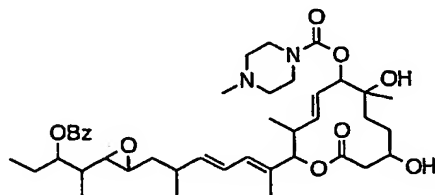
H z), 1.31 (1.2H, d, J=5.1Hz), 1.71 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.34-2.59 (8H, m), 2.59 (1H, d, J=2.2, 7.7Hz), 2.73 (1H, dt, J=2.2, 5.9Hz), 3.44-3.65 (6H, m), 3.88-3.95 (1H, m), 4.90 (1H, d, J=10.6Hz), 4.95 (0.4H, d, J=9.5Hz), 4.96 (0.6H, d, J=9.5Hz), 5.04 (0.4H, q, J=5.1Hz), 5.12 (0.6H, q, J=5.1Hz), 5.18 (1H, dt, J=5.1, 7.0Hz), 5.56 (1H, dd, J=9.5, 15.0Hz), 5.57 (1H, dd, J=8.4, 15.0Hz), 5.75 (1H, dd, J=9.5, 15.0Hz), 6.06 (1H, d, J=11.0Hz), 6.28 (1H, dd, J=11.0, 15.0Hz), 7.45-7.52 (2H, m), 7.58-7.64 (1H, m), 7.98-8.04 (2H, m); ESI-MS m/z 711 (M+H)⁺.

【0172】

(8E, 12E, 14E) - 21-ベンゾイロキシ-3, 6-ジヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物3)

【0173】

【化88】



(8E, 12E, 14E) - 21-ベンゾイロキシ-3-トリエチルシロキシ-6-(1-エトキシエトキシ)-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-((4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (19.7mg,

21.6 μmol) をメタノール (1 mL) に溶解し、パラトルエンスルホン酸ピリジニウム (12.2 mg, 48.5 μmol) を室温に加え、同温にて5.5時間攪拌した。この反応溶液を濃縮し、酢酸エチル (30 mL) に懸濁した。これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (6 mL)、精製水 (6 mL) で2回および飽和食塩水 (6 mL) で洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウム乾燥後濾過し、濃縮した。濃縮物を薄層クロマトグラフィー (Fujishirishia, NH Silica gel Plate, クロロホルム:メタノール=40:1) にて精製し、表記化合物 (14.3 mg, 19.7 μmol , 91.2%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 0.92 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.99 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.02 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.21 (3H, s), 1.31-1.43 (3H, m), 1.53-1.70 (4H, m), 1.72 (3H, s), 1.72-1.84 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.34-2.45 (5H, m), 2.51 (2H, d, $J=3.7\text{ Hz}$), 2.51-2.60 (1H, m), 2.60 (1H, dd, $J=2.2, 7.7\text{ Hz}$), 2.74 (1H, dt, $J=2.2, 5.9\text{ Hz}$), 3.38-3.72 (4H, m), 3.73-3.81 (1H, m), 4.93 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 5.03 (1H, d, $J=10.6\text{ Hz}$), 5.18 (1H, dt, $J=5.1, 7.3\text{ Hz}$), 5.57 (2H, dd, $J=9.5, 15.4\text{ Hz}$), 5.71 (1H, dd, $J=9.5, 15.4\text{ Hz}$), 6.05 (1H, d, $J=10.6\text{ Hz}$), 6.28 (1H, dd, $J=10.6, 15.4\text{ Hz}$), 7.45-7.52 (2H, m), 7.59-7.64 (1H, m), 7.99-8.04 (2H, m); ESI-MS m/z 725 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

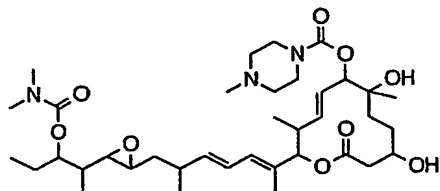
【0174】

【実施例4】 (8E, 12E, 14E)-3,6-ジヒドロキシー-6,10,12,16,20-ペンタメチル-21-N,N-ジメチルカルバモイロキシー-7-(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-18,19-

エポキシトリコサー 8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物 4)

【0175】

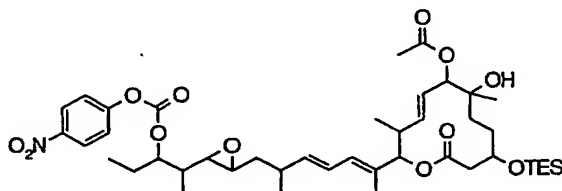
【化89】



(8E, 12E, 14E) - 7-アセトキシ-3-トリエチルシロキシ-6-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-21-(4-ニトロフェノキシ)カルボキシ-18, 19-エポキシトリコサー 8, 12, 14-トリエン-11-オリド

【0176】

【化90】



(8E, 12E, 14E) - 7-アセトキシ-3-トリエチルシロキシ-6, 21-ジヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサー 8, 12, 14-トリエン-11-オリド (201mg, 309 μmol) を塩化メチレン (2mL) に溶解し、トリエチルアミン (220 μL , 1.58mmol) およびジメチルアミノピリジン (17.0mg, 139 μmol) を加え 0℃ に冷却した。この溶液に 4-ニトロフェニルクロロホルメイト (125mg, 620 μmol) の塩化メチレン溶液 (2mL) を加え、室温に昇温した後、5時間攪拌しさらに 4-ニトロフェニルクロロホルメイト (50.0mg, 248 μmol) を加え室温にて 2時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル (30mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (6mL)、精製水 (6mL) で 2回および飽和食塩水 (6mL) で洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウム乾燥後濾過し、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマト

グラフィー (MERCK Silica gel 60, 63-200 μm ; ヘキサン: 酢酸エチル = 5:1 \rightarrow 3:1) にて精製し、表記化合物 (246 mg, 302 μmol , 97.6%) を無色油状物として得た。

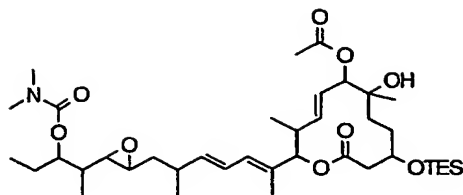
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 0.63 (6H, q, $J=8.1\text{ Hz}$), 0.81 (3H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 0.93-1.02 (15H, m), 1.12 (3H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 1.16 (3H, s), 1.28-1.38 (1H, m), 1.40-1.51 (3H, m), 1.55-1.81 (5H, m), 1.72 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.37 (1H, dd, $J=4.8, 13.6\text{ Hz}$), 2.41-2.60 (3H, m), 2.64 (1H, dd, $J=2.2, 8.1\text{ Hz}$), 2.78 (1H, dt, $J=2.2, 5.9\text{ Hz}$), 3.88-3.94 (1H, m), 4.81-4.90 (1H, overlapped with H_2O), 4.90 (1H, d, $J=10.6\text{ Hz}$), 5.01 (1H, d, $J=9.9\text{ Hz}$), 5.55 (1H, dd, $J=9.9, 15.4\text{ Hz}$), 5.66 (1H, dd, $J=8.4, 15.0\text{ Hz}$), 5.69 (1H, dd, $J=9.9, 15.4\text{ Hz}$), 6.10 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 6.31 (1H, dd, $J=11.0, 15.0\text{ Hz}$), 7.43-7.48 (2H, m), 8.28-8.33 (2H, m); ESI-MS m/z 838 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

【0177】

(8E, 12E, 14E)-7-アセトキシ-3-トリエチルシロキシ-6-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-21-N, N-ジメチルカルバモイロキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド

【0178】

【化91】



(8E, 12E, 14E) - 7-アセトキシ-3-トリエチルシロキシ-6-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-21-(4-ニトロフェノキシ)カルボキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (120mg, 147 μmol) をテトラヒドロフラン (2 mL) に溶解し、0℃に冷却後ジメチルアミン (2M THF solution, 111 μL , 221 μmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。この反応溶液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (MERCK Silica gel 60, 63-200 μm ; ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1 \rightarrow 2:1) にて精製し、表記化合物 (89.0mg, 123 μmol , 83.6%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400MHz) δ (ppm): 0.63 (6H, q, $J=7.7\text{ Hz}$), 0.869 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.871 (3H, d, $J=5.5\text{ Hz}$), 0.90 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 0.98 (9H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.16 (3H, s), 1.27-1.53 (5H, m), 1.54-1.70 (4H, m), 1.72 (3H, d, $J=1.1\text{ Hz}$), 2.05 (3H, s), 2.38 (1H, dd, $J=3.3, 13.6\text{ Hz}$), 2.40-2.51 (1H, m), 2.51-2.60 (1H, m), 2.51 (1H, dd, $J=3.3, 13.6\text{ Hz}$), 2.56 (1H, dd, $J=2.2, 7.7\text{ Hz}$), 2.71 (1H, dt, $J=2.2, 5.9\text{ Hz}$), 2.90 (3H, brs), 2.92 (3H, brs), 3.88-3.95 (1H, m), 4.72-4.78 (1H, m), 4.90 (1H, d, $J=10.6\text{ Hz}$), 5.01 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=9.9, 1$

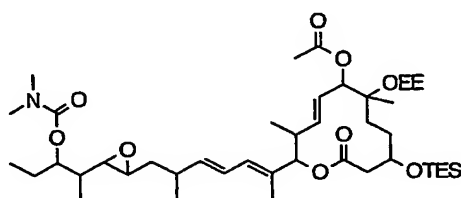
5.0 Hz), 5.65 (1H, dd, J=8.4, 15.0 Hz), 5.69 (1H, dd, J=9.9, 15.0 Hz), 6.09 (1H, d, J=11.0 Hz), 6.31 (1H, dd, J=11.0, 15.0 Hz); ESI-M S m/z 744 (M+Na)⁺.

【0179】

(8E, 12E, 14E) - 7-アセトキシ-3-トリエチルシロキシ-6-(1-エトキシエトキシ)-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-21-N, N-ジメチルカルバモイロキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド

【0180】

【化92】



実施例3と同様な方法で表記化合物(無色油状物)を合成した。

¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 0.63 (6H, q, J=8.1 Hz), 0.87 (3H, d, J=7.0 Hz), 0.886 (3H, d, J=7.0 Hz), 0.894 (3H, t, J=7.0 Hz), 0.98 (9H, t, J=8.1 Hz), 1.07 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.17 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.28 (3H, s), 1.30 (1.2H, d, J=5.1 Hz), 1.33 (1.8H, d, J=5.1 Hz), 1.39-1.72 (9H, m), 1.73 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.38 (1H, dd, J=4.4, 13.6 Hz), 2.38-2.60 (3H, m), 2.56 (1H, dd, J=2.2, 7.7 Hz), 2.71 (1H, dt, J=2.2, 5.9 Hz), 2.90 (3H, brs), 2.92 (3H, brs), 3.54 (1.2H, q, J=7.0 Hz), 3.63 (0.8H, q, J=7.0 Hz), 3.88-3.96 (1H, m)

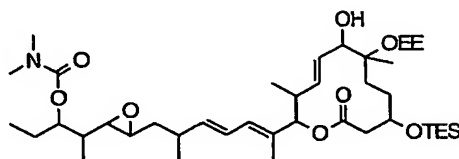
, 4.72-4.78 (1H, m), 4.91 (1H, d, $J=10.3$ Hz), 5.03 (0.6H, d, $J=9.5$ Hz), 5.05 (0.4H, d, $J=9.5$ Hz), 5.06 (0.6H, q, $J=5.1$ Hz), 5.17 (0.4H, q, $J=5.1$ Hz), 5.55 (1H, dd, $J=9.5, 15.4$ Hz), 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 15.0$ Hz), 5.71 (0.6H, dd, $J=9.5, 15.4$ Hz), 5.75 (0.4H, dd, $J=9.5, 15.4$ Hz), 6.09 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.31 (1H, dd, $J=11.0, 15.0$ Hz); ESI-MS m/z 816 ($M+Na$)⁺.

【0181】

(8E, 12E, 14E) - 3-トリエチルシロキシ-6-(1-エトキシエトキシ)-7-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-21-N, N-ジメチルカルバモイロキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド

【0182】

【化93】



実施例3と同様な方法で表記化合物(無色油状物)を合成した。

¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm): 0.63 (6H, q, $J=8.1$ Hz), 0.87 (3H, d, $J=7.7$ Hz), 0.90 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 0.897 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.898 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 0.98 (9H, t, $J=8.1$ Hz), 1.07 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.17 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.30 (1.2H, d, $J=5.1$ Hz), 1.31 (1.8H, d, $J=5.1$ Hz), 1.33 (1.8H, s), 1.36 (1.2H, s), 1.38-1.70 (9H, m), 1.73 (3H, s), 2.33-

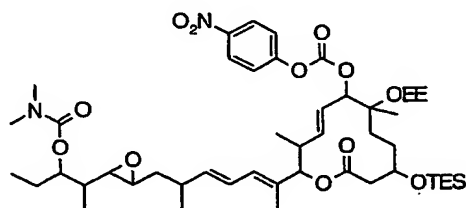
2.59 (4H, m), 2.56 (1H, dd, $J=2.2, 8.1$ Hz), 2.71 (1H, dt, $J=2.2, 5.9$ Hz), 2.90 (3H, brs), 2.92 (3H, brs), 3.55 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 3.60 (0.4H, d, $J=9.5$ Hz), 3.67 (0.6H, d, $J=9.5$ Hz), 3.85-3.93 (1H, m), 4.73-4.78 (1H, m), 4.90 (0.4H, d, $J=11.0$ Hz), 4.91 (0.6H, d, $J=11.0$ Hz), 4.98 (0.4H, q, $J=5.1$ Hz), 5.15 (0.6H, q, $J=5.1$ Hz), 5.36 (1H, dd, $J=9.9, 15.4$ Hz), 5.64 (1H, dd, $J=8.4, 15.0$ Hz), 5.72 (0.4H, dd, $J=9.5, 15.4$ Hz), 5.77 (0.6H, dd, $J=9.5, 15.4$ Hz), 6.08 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 6.32 (1H, dd, $J=10.6, 15.0$ Hz); ESI-MS m/z 774 ($M+N$ a)⁺.

【0183】

(8E, 12E, 14E) - 3-トリエチルシロキシ-6-(1-エトキシエトキシ)-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-21-N, N-ジメチルカルバモイロキシ-7-(4-ニトロフェノキシ)カルボキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド

【0184】

【化94】



実施例3と同様な方法で表記化合物（無色油状物）を合成した。

¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 0.64 (6H, q, $J=8.1$ Hz), 0.88 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.91 (6H, d, $J=7.0$ Hz), 0.99 (9H, t, $J=8.1$ Hz)

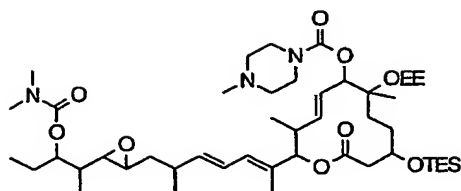
), 1.07 (3H, d, J=6.6 Hz), 1.17 (1.2H, t, J=7.0 Hz), 1.18 (1.8H, t, J=7.0 Hz), 1.29 (1.8H, d, J=5.1 Hz), 1.32 (1.2H, d, J=5.1 Hz), 1.41 (1.8H, s), 1.42 (1.2H, s), 1.42-1.70 (9H, m), 1.74 (3H, s), 2.40 (1H, dd, J=4.4, 13.6 Hz), 2.40-2.57 (3H, m), 2.56 (1H, dd, J=2.2, 7.7 Hz), 2.71 (1H, dt, J=2.2, 5.9 Hz), 2.90 (3H, brs), 2.92 (3H, brs), 3.54 (1.2H, q, J=7.0 Hz), 3.62 (0.8H, q, J=7.0 Hz), 3.89-3.98 (1H, m), 4.76 (1H, dt, J=5.5, 7.3 Hz), 4.91 (1H, d, J=9.5 Hz), 4.93 (1H, d, J=10.3 Hz), 5.08-5.13 (1H, m), 5.65 (1H, dd, J=8.8, 15.0 Hz), 5.69 (1H, dd, J=9.9, 15.4 Hz), 5.81 (0.6H, dd, J=9.5, 15.4 Hz), 5.86 (0.4H, dd, J=9.5, 15.4 Hz), 6.10 (1H, d, J=11.0 Hz), 6.32 (1H, dd, J=11.0, 15.0 Hz), 7.42-7.49 (2H, m), 8.28-8.33 (2H, m); ESI-MS m/z 939 (M+Na)⁺.

【0185】

(8E, 12E, 14E) - 3-トリエチルシロキシ-6-(1-エトキシエトキシ) - 6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-21-N, N-ジメチルカルバモイロキシ-7-((4-メチルピペラジン-1-イル) カルボニル) オキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド

【0186】

【化95】



実施例3と同様な方法で表記化合物（無色油状物）を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 0.63 (6H, q, $J=8.1\text{ Hz}$), 0.87 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.89 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.98 (9H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 1.07 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.15 (1.2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.17 (1.8H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.290 (1.8H, s), 1.291 (1.8H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 1.311 (1.2H, s), 1.312 (1.2H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 1.39–1.73 (9H, m), 1.73 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.36–2.60 (8H, m), 2.56 (1H, dd, $J=2.2, 7.7\text{ Hz}$), 2.71 (1H, dt, $J=2.2, 5.9\text{ Hz}$), 2.90 (3H, brs), 2.92 (3H, brs), 3.40–3.66 (6H, m), 3.88–3.96 (1H, m), 4.75 (1H, dt, $J=5.5, 7.3\text{ Hz}$), 4.91 (1H, d, $J=10.6\text{ Hz}$), 4.94 (0.4H, d, $J=9.9\text{ Hz}$), 4.95 (0.6H, d, $J=9.9\text{ Hz}$), 5.04 (0.4H, q, $J=5.1\text{ Hz}$), 5.12 (0.6H, q, $J=5.1\text{ Hz}$), 5.56 (1H, dd, $J=9.9, 15.4\text{ Hz}$), 5.65 (1H, dd, $J=8.4, 15.0\text{ Hz}$), 5.75 (1H, dd, $J=9.9, 15.4\text{ Hz}$), 6.09 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 6.31 (1H, dd, $J=11.0, 15.0\text{ Hz}$); ESI-MS m/z 878 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

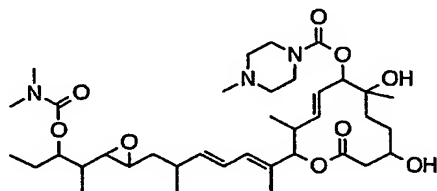
【0187】

(8E, 12E, 14E)–3, 6–ジヒドロキシ–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–21–N, N–ジメチルカルバモイロキシ–7–((4–

メチルピペラジン-1-イル) カルボニル) オキシ-18, 19-エポキシトリ
コサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物4)

【0188】

【化96】



実施例3と同様な方法で表記化合物(無色油状物)を合成した。

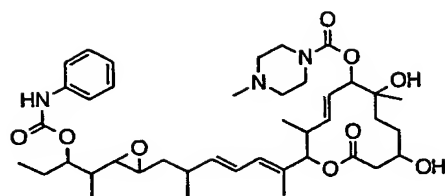
$^1\text{H-NMR Spectrum}$ (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 0.88 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 0.88 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 0.90 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.07 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.20 (3H, s), 1.34-1.71 (9H, m), 1.74 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.48-2.62 (6H, m), 2.51 (2H, d, $J=3.7$ Hz), 2.56 (1H, dd, $J=2.2, 7.7$ Hz), 2.71 (1H, dt, $J=2.2, 5.9$ Hz), 2.90 (3H, s), 2.92 (3H, s), 3.38-3.70 (4H, m), 3.75-3.81 (1H, m), 4.75 (1H, dt, $J=5.5, 7.3$ Hz), 4.92 (1H, d, $J=9.9$ Hz), 5.04 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.56 (1H, dd, $J=9.9, 15.0$), 5.64 (1H, dd, $J=8.4, 15.0$ Hz), 5.71 (1H, dd, $J=9.9, 15.0$ Hz), 6.08 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 6.31 (1H, dd, $J=10.6, 15.0$ Hz); ESI-MS m/z 692 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0189】

【実施例5】 (8E, 12E, 14E)-3,6-ジヒドロキシー-6,10,12,16,20-ペンタメチル-7-((4-メチルピペラジン-1-イル) カ
ルボニル) オキシ-21-フェニルカルバモイロキシ-18, 19-エポキシト
リコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (化合物5)

【0190】

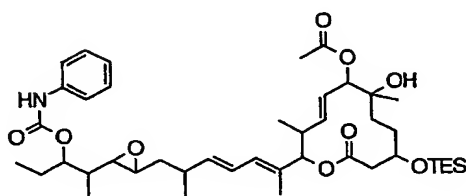
【化97】



(8E, 12E, 14E) - 7-アセトキシ-3-トリエチルシロキシ-6-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-21-フェニルカルバモイロキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド

【0191】

【化98】



(8E, 12E, 14E) - 7-アセトキシ-3-トリエチルシロキシ-6, 21-ジヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド (100 mg, 154 μmol) を塩化メチレン (2 mL) に溶解し、トリエチルアミン (64.2 μL , 461 μmol) およびフェニルイソシアネート (34.0 μL , 312 μmol) を加えた。室温で25.5時間攪拌したのちさらにトリエチルアミン (200 μL , 1.43 mmol) およびフェニルイソシアネート (98.0 μL , 900 μmol) を加え室温で6時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (6 mL)、精製水 (6 mL) で2回および飽和食塩水 (6 mL) で洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウム乾燥後濾過し、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (MERCK Silica gel 60, 63-200 μm ; ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1 \rightarrow 3 : 1) 及び薄層クロマトグラフィー (MERCK 60 F254, 0.5 mm, トルエン: アセトン = 5 : 1) にて精製し表記化合物 (

54.0 mg, 70.1 μ mol, 45.6%) を無色油状物として得た。

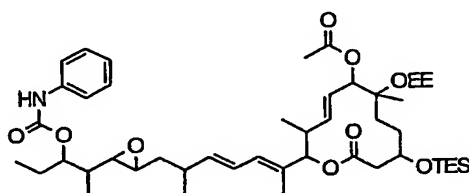
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.62 (6H, q, $J=8.1$ Hz), 0.87 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.93 (3H, d, $J=7.7$ Hz), 0.94 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 0.98 (9H, t, $J=8.1$ Hz), 1.04 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 1.16 (3H, s), 1.27–1.73 (9H, m), 1.71 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.37 (1H, dd, $J=4.8, 13.6$ Hz), 2.37–2.48 (1H, m), 2.50 (1H, dd, $J=3.3, 13.6$ Hz), 2.50–2.59 (1H, m), 2.64 (1H, dd, $J=2.2, 7.7$ Hz), 2.74 (1H, dt, $J=2.2, 5.9$ Hz), 3.84 (1H, m), 4.81–4.92 (2H, overlapped with H_2O), 5.01 (1H, d, $J=9.9$ Hz), 5.55 (1H, dd, $J=9.9, 15.0$ Hz), 5.61 (1H, dd, $J=8.4, 15.0$ Hz), 5.69 (1H, dd, $J=9.9, 15.0$ Hz), 6.07 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.28 (1H, dd, $J=11.0, 15.0$ Hz), 6.97–7.02 (1H, m), 7.23–7.18 (2H, m), 7.38–7.48 (2H, m); ESI-MS m/z 792 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$.

【0192】

(8E, 12E, 14E) - 7-アセトキシ-3-トリエチルシロキシ-6-(1-エトキシエトキシ) - 6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-21-フェニルカルバモイロキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド

【0193】

【化99】



実施例3と同様な方法で表記化合物（無色油状物）を合成した。

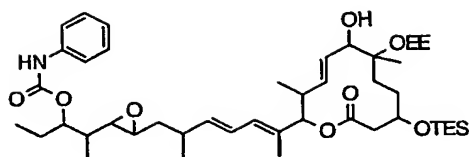
$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm) : 0.62 (6H, q, $J=8.1\text{ Hz}$), 0.87 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 0.98 (9H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 1.04 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.17 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.28 (3H, s), 1.30 (1.2H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 1.33 (1.8H, d, $J=5.1\text{ Hz}$), 1.40-1.63 (6H, m), 1.65-1.71 (3H, m), 1.71 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.37 (1H, dd, $J=4.4, 13.9\text{ Hz}$), 2.37-2.58 (2H, m), 2.49 (1H, dd, $J=2.9, 13.9\text{ Hz}$), 2.64 (1H, dd, $J=2.2, 7.3\text{ Hz}$), 2.74 (1H, dt, $J=2.2, 5.9\text{ Hz}$), 3.54 (1.2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.63 (0.8H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.84-3.93 (1H, m), 4.80-4.92 (2H, overlapped with H_2O), 5.02 (0.4H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 5.05 (0.6H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 5.06 (0.4H, q, $J=5.1\text{ Hz}$), 5.18 (0.6H, q, $J=5.1\text{ Hz}$), 5.54 (1H, dd, $J=9.9, 15.8\text{ Hz}$), 5.61 (1H, dd, $J=8.4, 15.0\text{ Hz}$), 5.71 (0.6H, dd, $J=9.5, 15.8\text{ Hz}$), 5.75 (0.4H, dd, $J=9.5, 15.8\text{ Hz}$), 6.07 (1H, d, $J=10.6\text{ Hz}$), 6.28 (1H, dd, $J=10.6, 15.0\text{ Hz}$), 7.00 (1H, dd, $J=7.3, 7.3\text{ Hz}$), 7.26 (2H, dd, $J=7.3, 8.1\text{ Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$); ESI-MS m/z 864 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

【0194】

(8E, 12E, 14E) - 3-トリエチルシロキシ-6-(1-エトキシエトキシ) - 7-ヒドロキシ-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-21-フェニルカルバモイロキシ-18, 19-エポキシトリコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド

【0195】

【化100】



実施例3と同様な方法で表記化合物（無色油状物）を合成した。

$^1\text{H-NMR}$ Spectrum (CD_3OD , 400 MHz) δ (ppm): 0.62 (6H, q, $J=8.1\text{ Hz}$), 0.90 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 0.93 (3H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 0.94 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 0.98 (9H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 1.04 (3H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.17 (1.2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.18 (1.8H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.30 (1.8H, s), 1.31 (1.2H, s), 1.33 (3H, t, $J=8.8\text{ Hz}$), 1.38–1.71 (9H; m), 1.71 (3H, s), 2.33–2.60 (4H, m), 2.64 (1H, dd, $J=2.2, 7.3\text{ Hz}$), 2.74 (1H, dt, $J=2.2, 5.9\text{ Hz}$), 3.53–3.65 (2H, m), 3.60 (0.4H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 3.67 (0.6H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 3.83–3.92 (1H, m), 4.82–4.91 (2H, overlapped with H_2O), 4.98 (0.4H, q, $J=5.1\text{ Hz}$), 5.15 (0.6H, q, $J=5.1\text{ Hz}$), 5.36 (1H, dd, $J=9.5, 15.0\text{ Hz}$), 5.60 (1H, dd, $J=8.4, 15.0\text{ Hz}$), 5.72 (0.4H, dd, $J=9.5, 15.0\text{ Hz}$), 5.77 (0.6H, dd, $J=9.5, 15.0\text{ Hz}$), 6.06 (1H, d, $J=11.0\text{ Hz}$), 6.28 (1H, dd, $J=11.0, 15.0\text{ Hz}$), 7.00 (1H, dd, $J=7.3, 7.3\text{ Hz}$), 7.26 (2H, dd, $J=7.3, 8.1\text{ Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=8.1\text{ Hz}$); ESI-MS m/z 822 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

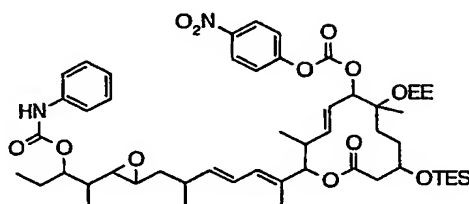
【0196】

(8E, 12E, 14E) - 3-トリエチルシロキシ-6-(1-エトキシエトキシ)-6, 10, 12, 16, 20-ペンタメチル-7-(4-ニトロフェノ

キシ) カルボキシ-21-フェニルカルバモイロキシ-18, 19-エポキシト
 リコサ-8, 12, 14-トリエン-11-オリド

【0197】

【化101】



実施例3と同様な方法で表記化合物（無色油状物）を合成した。

¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 400MHz) δ (ppm) : 0.63 (6H, q, J=8.1Hz), 0.90 (3H, d, J=6.6Hz), 0.93 (3H, d, J=5.9Hz), 0.94 (3H, t, J=8.8Hz), 0.98 (9H, t, J=8.1Hz), 1.04 (3H, d, J=6.6Hz), 1.17 (1.2H, t, J=7.0Hz), 1.18 (1.8H, t, J=7.0Hz), 1.29 (1.8H, d, J=5.1Hz), 1.32 (1.2H, d, J=5.1Hz), 1.41 (1.8H, s), 1.42 (1.2H, s), 1.41-1.73 (9H, m), 1.73 (3H, s), 2.38 (1H, dd, J=4.4, 13.9Hz), 2.38-2.64 (3H, m), 2.64 (1H, dd, J=2.2, 7.7Hz), 2.74 (1H, dt, J=2.2, 5.9Hz), 3.54 (1.2H, q, J=7.0Hz), 3.62 (0.8H, q, J=7.0Hz), 3.88-3.96 (1H, m), 4.83-4.93 (3H, overlapped with H₂O), 5.08-5.13 (1H, m), 5.61 (1H, dd, J=8.4, 15.0Hz), 5.68 (1H, dd, J=9.5, 15.4Hz), 5.81 (0.6H, dd, J=9.5, 15.4Hz), 5.85 (0.4H, dd, J=9.5, 15.4Hz), 6.08 (1H, d, J=11.0Hz), 6.28 (1H, dd, J=11.0, 15.0Hz), 6.99 (1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 7.25 (2H, dd, J=7.3, 7.7Hz), 7.42 (

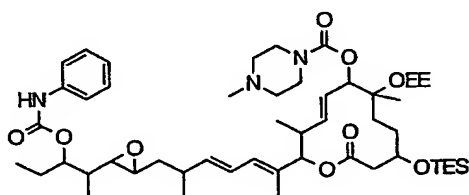
2 H, d, $J=7.7$ Hz), 7.43–7.49 (2 H, m), 8.31 (2 H, d, $J=9.2$ Hz); ESI-MS m/z 987 ($M+Na$)⁺.

【0198】

(8E, 12E, 14E)–3–トリエチルシロキシ–6–(1–エトキシエトキシ)–6, 10, 12, 16, 20–ペンタメチル–7–((4–メチルピペラジン–1–イル)カルボニル)オキシ–21–フェニルカルバモイロキシ–18, 19–エポキシトリコサ–8, 12, 14–トリエン–11–オリド

【0199】

【化102】



実施例3と同様な方法で表記化合物（無色油状物）を合成した。

¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 0.62 (6 H, q, $J=8.1$ Hz), 0.88 (3 H, d, $J=7.0$ Hz), 0.93 (3 H, d, $J=5.9$ Hz), 0.96 (3 H, t, $J=7.7$ Hz), 0.98 (9 H, t, $J=8.1$ Hz), 1.04 (3 H, d, $J=7.0$ Hz), 1.17 (1.2 H, t, $J=7.0$ Hz), 1.18 (1.8 H, t, $J=7.0$ Hz), 1.28 (1.8 H, s), 1.29 (1.2 H, s), 1.308 (1.2 H, d, $J=5.1$ Hz), 1.314 (1.8 H, d, $J=5.1$ Hz), 1.41–1.72 (9 H, m), 1.72 (3 H, s), 2.29 (3 H, s), 2.34–2.60 (8 H, m), 2.64 (1 H, dd, $J=2.2, 7.3$ Hz), 2.74 (1 H, dt, $J=2.2, 5.9$ Hz), 3.46–3.61 (6 H, m), 3.85–3.94 (1 H, m), 4.83–4.91 (2 H, overlapped with H₂O), 4.94 (0.4 H, d, $J=9.5$ Hz), 4.95 (0.6 H, d, $J=9.5$ Hz), 5.04 (0.4 H, q, $J=5.1$ Hz), 5.12 (0.6 H, q, $J=5.1$ Hz), 5.55 (1 H, dd, $J=9.5, 15.4$ Hz), 5.6

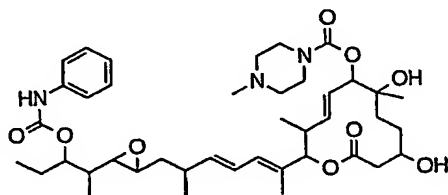
0 (1H, dd, $J=8.8, 15.4$ Hz), 5.74 (1H, dd, $J=9.5, 15.4$ Hz), 6.07 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.28 (1H, dd, $J=11.0, 15.4$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J=7.3, 7.3$ Hz), 7.26 (2H, dd, $J=7.3, 8.1$ Hz), 7.42 (2H, d, $J=8.1$ Hz); ESI-MS m/z 926 ($M+H$)⁺.

【0200】

(8E, 12E, 14E)-3,6-ジヒドロキシ-6,10,12,16,20-ペンタメチル-7-((4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル)オキシ-21-フェニルカルバモイロキシ-18,19-エポキシトリコサ-8,12,14-トリエン-11-オリド (化合物5)

【0201】

【化103】



実施例3と同様な方法で表記化合物（無色油状物）を合成した。

¹H-NMR Spectrum (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 0.87 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 0.93 (3H, d, $J=7.3$ Hz), 0.94 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.04 (3H, d, $J=7.0$ Hz), 1.20 (3H, s), 1.28-1.72 (9H, m), 1.72 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.51 (2H, d, $J=3.7$ Hz), 2.37-2.60 (6H, m), 2.64 (1H, dd, $J=2.2, 7.3$ Hz), 2.74 (1H, dt, $J=2.2, 5.9$ Hz), 3.42-3.69 (4H, m), 3.73-3.80 (1H, m), 4.80-4.92 (1H, overlapped with H₂O), 4.92 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 5.03 (1H, d, $J=10.6$ Hz), 5.56 (1H, dd, $J=9.5, 15.4$ Hz), 5.60 (1H, dd, $J=8.4, 15.4$ Hz).

, 5.70 (1H, dd, $J=9.5, 15.4$ Hz), 6.06 (1H, d, $J=11.0$ Hz), 6.28 (1H, dd, $J=11.0, 15.4$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J=7.3, 7.3$ Hz), 7.26 (2H, dd, $J=7.3, 8.1$ Hz), 7.42 (2H, d, $J=8.1$ Hz); ESI-MS m/z 740 (M+H)⁺.

【0202】

【実施例6】 VEGFの転写を抑制する化合物をスクリーニングするレポーター系の構築

VEGFプロモータからの転写を反映したレポーター系を作製するため、VEGFプロモータ配列をクローニングし、分泌型アルカリホスファターゼ (PLAP) ベクターに挿入してレポーターベクターを構築した。

ヒトVEGFのプロモータ領域を得るために、ファージライブラリーからVEGFゲノムをクローニングした。VEGF cDNA (GenBank accession number:X62568)を基に、配列番号1および2に記載の配列のPCRプライマーをデザインし、PCRを行って約340 bpのフラグメントを得た。これをプローブとしてヒトゲノムファージライブラリー (human genomic library、Clontech社) をスクリーニングし、VEGF 5' フランキング領域約5.4 kbを含むpUC18-VEGFAを得た。このpUC18-VEGFAをKpn I/Nhe Iで切断し、得られた約2.3 kbのVEGFプロモーター領域を分泌型アルカリホスファターゼ (PLAP) レポーターベクター (後藤ら、Mol. Pharmacol., 49, 860-873, 1996) のマルチクローニングサイトKpn I/Nhe I間に挿入して、VEGF-PLAPベクターを構築した。

【0203】

10% ウシ胎児血清を含むダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM、SIGMA社製) で培養したU251細胞に、上記VEGF-PLAPベクターを導入し、1 mg/ml G418 (Merck社) 存在下で培養し、G418耐性の安定クローン (U251/1-8細胞) を樹立した。

U251/1-8細胞は、Minchenkoらの報告 (Cell. Mol. Biol. Res., 40, 35-39, 1994) と同様低酸素下 (2% O₂ インキュベーター) でPLAPを培地中に分泌し、VEGFプロモータからの転写を反映したレポーター系であることが確認された。以下、このクローンを用いて低酸素刺激で誘導されるVEGF産生を抑制する化合物のスクリ

ーニングを行った。

【0204】

[実施例7] 7,21位修飾11107B誘導体のVEGF転写抑制活性

血清中のアルカリフォスファターゼの影響を除くため、U251/1-8細胞を充分量のPBS (Phosphate buffered saline) で2回洗浄し、65℃、20分間処理により血清中のアルカリフォスファターゼを失活させた血清を10%含むDMEM培地に希釈して 4×10^4 cells / 180 μ l づつ96ウェルプレートに播いた。

CO₂インキュベーター (5 % CO₂) で37℃下で一晩培養した後、3倍系列で希釈した試験化合物を含む20 μ lの上記培養液を添加後、低酸素 (2% O₂) インキュベーターで18時間培養した。培養上清中のPLAP活性は、50 μ lの0.28 M Na₂CO₃-NaHCO₃緩衝液 (pH 10.0, 8.0 mM MgSO₄) に10 μ lの培養上清を添加し、最後に50 μ lのアルカリフォスファターゼ基質 (Lumi-Phos530、Lumigen Inc. 製) を添加した。1時間の反応後、PLAP活性をマイクロプレートリーダー (パーキンエルマー社) で化学発光を検出してアルカリフォスファターゼ活性を測定した。

通常酸素下でのPLAP活性を0 %、低酸素下処理したときの細胞のPLAP活性を100 %とし、PLAP活性を50 %抑制する濃度をPLAPのIC₅₀値とした。実施例に示した7,21位修飾11107B誘導体についてIC₅₀値を求め、7,21位修飾11107B誘導体のIC₅₀値を表1に示した。7,21位修飾11107B誘導体は強いVEGF転写抑制活性を示した。

【0205】

【表1】

化合物	VEGF転写抑制活性 (IC ₅₀ :nM)
3	20.7
4	4.2
5	11.8

【0206】

[実施例8] 7,21位修飾11107B誘導体のWiDrヒト大腸癌細胞に対する増殖抑制作用

10% ウシ胎児血清、ペニシリン (100単位/ml)、ストレプトマイシン (100 μ g/ml) を含むダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM、SIGMA社製) で培養したWiDrヒト大

腸癌細胞を、 2×10^3 cells/well ずつ 96 ウェルプレートに播いた。CO₂ インキュベーターで一晩培養した後、3 倍希釈系列の試験化合物を含む $20 \mu\text{l}$ の上記培養液を添加して培養した。3 日後 $50 \mu\text{l}$ の 3.3 mg/ml の MTT 溶液を加え、更に 1 時間培養した後、生細胞によって還元され生成したホルマザンを $100 \mu\text{l}$ DMSO で抽出して吸光度 (A540/A660) を測定して、生細胞数の指標とした。

実施例に示した 7, 21 位修飾 11107B 誘導体について、WiDr ヒト大腸癌細胞の増殖を 50% 抑制する濃度 (IC₅₀ 値) を求めた。7, 21 位修飾 11107B 誘導体の IC₅₀ 値を、表 2 に示した。7, 21 位修飾 11107B 誘導体は強い WiDr ヒト大腸癌細胞増殖抑制作用を示した。

【0207】

【表 2】

化合物	WiDr ヒト大腸癌細胞増殖抑制活性 (IC ₅₀ :nM)
3	5.9
4	2.4
5	4.8

【0208】

【発明の効果】

本発明で、ストレプトミセス属の発酵産物より固形癌にも有効な抗癌剤が見出された。

【0209】

【配列表】

<110> メルシャン株式会社

<110> エーザイ株式会社

<120> 新規生理活性物質

<130> 102EZ002

<160> 2

<170> PatentIn Ver. 2.0

<210> 1

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<400> 1

atgaactttc tgctgtcttg ggtgcattgg

30

<210> 2

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<400> 2

ctggccttgg tgaggtttgt accgcataa

29

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 微生物の発酵産物より、in vivoで有効で、しかも固形腫瘍に対しても効果が期待できる化合物を見出す。

【解決手段】 血管新生を抑制する化合物、特に低酸素状態でのVEGF産生を抑制する化合物が固形腫瘍にも有効なのではないかと考え、微生物の発酵産物より低酸素下のVEGF産生を抑制して血管内皮細胞の増殖を抑制し、in vivoで固形腫瘍の増殖を抑制する新規な生理活性物質11107を見出した。

【選択図】 なし

【書類名】 手続補正書
【提出日】 平成15年 7月24日
【あて先】 特許庁長官 殿
【事件の表示】
【出願番号】 特願2002-224111
【補正をする者】
【識別番号】 000001915
【氏名又は名称】 メルシャン株式会社
【補正をする者】
【識別番号】 000000217
【氏名又は名称】 エーザイ株式会社
【代理人】
【識別番号】 100087642
【弁理士】
【氏名又は名称】 古谷 聡
【電話番号】 03(3663)7808
【手続補正1】
【補正対象書類名】 特許願
【補正対象項目名】 発明者
【補正方法】 変更
【補正の内容】
【発明者】
【住所又は居所】 茨城県つくば市松代5-2-35
【氏名】 永井 光雄
【発明者】
【住所又は居所】 静岡県磐田市中泉1797-326
【氏名】 吉田 政史
【発明者】
【住所又は居所】 静岡県磐田市国府台118-1 コスモス102
【氏名】 土田 外志夫
【その他】 本件出願に当たり、真の発明者を十分に精査・確認しなかった。
その後、本件出願の真の発明者を、発明および特許出願に関与し
た関係者間で再確認したところ、別紙宣誓書に記載の通り、永井
光雄他2名と決定された。尚、吉田政史および土田外志夫の住所
は、別紙宣誓書に記載のものが正しいので、併せて訂正する。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2002-224111
受付番号	50301219740
書類名	手続補正書
担当官	植田 晴穂 6992
作成日	平成15年 9月 1日

<認定情報・付加情報>

【補正をする者】

【識別番号】

000001915

【住所又は居所】

東京都中央区京橋1丁目5番8号

【氏名又は名称】

メルシャン株式会社

【補正をする者】

【識別番号】

000000217

【住所又は居所】

東京都文京区小石川4丁目6番10号

【氏名又は名称】

エーザイ株式会社

【代理人】

申請人

【識別番号】

100087642

【住所又は居所】

東京都中央区日本橋浜町2丁目17番8号 浜町

花長ビル6階

【氏名又は名称】

古谷 聡

【書類名】 手続補足書
【提出日】 平成15年 7月24日
【あて先】 特許庁長官 殿
【事件の表示】
【出願番号】 特願2002-224111
【補足をする者】
【識別番号】 000001915
【氏名又は名称】 メルシャン株式会社
【補足をする者】
【識別番号】 000000217
【氏名又は名称】 エーザイ株式会社
【代理人】
【識別番号】 100087642
【弁理士】
【氏名又は名称】 古谷 聡
【電話番号】 03 (3663) 7808
【補足対象書類名】 平成15年7月24日付手続補正書
【補足の内容】 宣誓書
【提出物件の目録】
【物件名】 宣誓書 1

【物件名】

宣誓書

【添付書類】

/  018

宣 誓 書

平成15年7月 24 日


下記の出願について、私ども、永井光雄、吉田政史および土田外志夫が真の発明者であり、小竹良彦、水井佳治および新島淳は発明者でないことをここに宣誓します。

尚、吉田政史および土田外志夫の住所は、願書に記載した住所から下記に変更されています。


記

1. 出願番号 特願2002-224111
2. 発明の名称 新規生理活性物質


発明者


住所(居所) 茨城県つくば市松代5-2-35
氏名 永井 光雄 


発明者


住所(居所) 静岡県磐田市中泉1797-326
氏名 吉田 政史 

発明者

住所(居所) 静岡県磐田市国府台118-1
コスモス102
氏名 土田 外志夫 

住所(居所) 茨城県土浦市桜ヶ丘町39-13
氏名 小竹 良彦 

住所(居所) 茨城県つくば市二の宮4-5-74
氏名 水井 佳治 

住所(居所) 茨城県つくば市松代1-14-10
クレスト松代B202
氏名 新島 淳 

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-224111
受付番号	20301390018
書類名	手続補足書
担当官	植田 晴穂 6992
作成日	平成15年 9月 1日

<認定情報・付加情報>

【補足をする者】

【識別番号】	000001915
【住所又は居所】	東京都中央区京橋1丁目5番8号
【氏名又は名称】	メルシャン株式会社

【補足をする者】

【識別番号】	000000217
【住所又は居所】	東京都文京区小石川4丁目6番10号
【氏名又は名称】	エーザイ株式会社

【代理人】

申請人

【識別番号】	100087642
--------	-----------

【住所又は居所】	東京都中央区日本橋浜町2丁目17番8号 浜町 花長ビル6階
----------	----------------------------------

【氏名又は名称】	古谷 聡
----------	------

【提出された物件の記事】

【提出物件名】	宣誓書 1
---------	-------

特願 2 0 0 2 - 2 2 4 1 1 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 1 9 1 5]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 8 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区京橋 1 丁目 5 番 8 号

氏 名

メルシャン株式会社

特願 2 0 0 2 - 2 2 4 1 1 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 2 1 7]

1. 変更年月日
[変更理由]

1 9 9 0 年 8 月 2 9 日

新規登録

住 所
氏 名

東京都文京区小石川4丁目6番10号
エーザイ株式会社